

ACADEMIA DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI
SECȚIA ȘTIINȚE ALE VIEȚII

BULETINUL
ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI
ȘTIINȚE MEDICALE

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ

Fondată în anul 2005
Apare de 4 ori pe an

3(77)/2023

Numărul este consacrat 80 de ani de la nașterea ilustrului savant Dmitri SAIN, dr. hab. în șt. med., profesor cercetător, IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

Revista a fost înregistrată la Ministerul Justiției al Republicii Moldova la 18-04-2005 (Certificat de înregistrare nr. MD 003026) și reînregistrată la I.P. „Agenția Servicii Publice” (Extras din Registrul de stat al persoanelor juridice din 03-06-2021, nr. EB 0223273).

Prin Decizia Consiliului de Conducere al Agenției Naționale de Asigurare a Calității în Educație și Cercetare nr. 17 din 22 decembrie 2021, revista este inclusă în **categoria B** la profilul *Științe medicale*.

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.

Articolele pot fi accesate online pe site-ul revistei bulmed.md

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

CHIȘINĂU • 2023

REDACTOR-ŞEF

Mereuță Ion, prof. univ., Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Academia de Științe Medicale „Gheorghe Țibină”, Chișinău R. M.

REDACTOR ONORIFIC

Țibină Gheorghe, acad., dr. hab., USMF „N. Testemițanu” R. M.

REDACTORI-ŞEFI ADJUNCȚI

Ceban Emil, prof.univ., membru corespondent al AȘM, USMF „N. Testemițanu”
Stanislav Gheorghe, acad. dr. hab., prof. univ., USMF, R.M.
Gudumac Eva, acad., prof. univ., USMF „N. Testemițanu” R. M.
Șciuca Svetlana, prof.univ., membru corespondent al AȘM, USMF „N. Testemițanu”

COLEGIUL DE REDACȚIE

Ion Ababii, acad. prof. univ., USMF, RM.
Ghidirim Gheorghe, acad., prof. univ., USMF „Nicolae Testemițanu” R. M.
Furdui Teodor, acad., dr. hab., Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, R. M.
Mihai Popovici, prof. univ., acad., Institutul de Cardiologie, R. M.
Olga Tagadiuc, prof. univ., dr. hab., USMF „Nicolae Testemițanu” R. M.
Paladi Gheorghe, acad., prof. univ., dr. hab., Institutul Național de Cercetări Economice, R. M.
Zota Eremia, m.c., prof. univ., dr. hab., IMSP Institutul de Medicină Urgentă, R. M.
Opopol Nicolae, m. c., prof. univ., dr. hab., USMF „Nicolae Testemițanu” R. M.
Prisacari Viorel, m. c., prof. univ., dr. hab., USMF „Nicolae Testemițanu” R. M.
Ghicavii Victor, m. c., dr. hab., prof. univ., USMF „Nicolae Testemițanu” R. M.
Revenco Ninel, prof. univ., dr. hab., IMSP Institutul Mamei și Copilului R. M.
Zapuhliș Grigore, prof. univ., dr. hab., Institutul de Neurologie și Neurochirurgie R. M.
Ciocanu Mihail, prof. univ., dr. hab., IMSP Institutul de Medicină Urgentă R. M.
Poleacov Vladimir, acad., prof.univ., Academia Științe Medicale din Federația Rusă, Federația Rusă.
Robert Piet van Oort, prof. univ., Centrul medical Groningen, Olanda.
Brasoveanu Vladislav, prof. univ., dr., Institutul Clinic Fundei, București, România.
Ghiciuc Andrei, conf. univ., dr., Universitatea Tehnică a Moldovei, R. M.
Forna Norina Consuela, prof.univ., dr., Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa”, Iași (România)
Spînu Constantin, prof. univ., dr. hab., Centrul Național de Sănătate Publică, R. M.
Toma Ian, prof. univ., Universitatea George Washington, Washington, SUA
Karamanou Marianna, prof. univ., University of Crete Medical Schooldisabled, Heraklion, Grecia
Plouin Pierre-Francois, prof. univ., Universitatea Paris, Paris, Franța.
Cervera Ricard, prof. univ., Universitatea din Barcelona, Barcelona, Spania.
Levy Roger, prof. univ., Universitatea de Stat din Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazilia.
Caproș Nicolae, prof.univ., dr. hab., USMF „Nicolae Testemițanu”, R.M.
Cebotari Anatol, prof. univ., dr.hab., USMF „Nicolae Testemițanu”, R.M.
Șandru Serghei, prof.univ., dr.hab., USMF „Nicolae Testemițanu”, R.M.
Vudu Lorina, conf.univ., dr., USMF „Nicolae Testemițanu”, R. M.
Tudor Elena, conf.univ., dr., Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganuic”, R.M.
Aprodu Sandu Gabriel, prof.univ., dr., Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Iași, România.
Ionescu Nicolae Sebastian, prof.univ., dr., Universitatea de Medicină și Farmacie „Marie Curie”, București, România.
Halangot Nicolae, prof.univ., dr.hab., Institut de Endocrinologie, a ASM din Kiev, Ucraina.
Ciurilov Leonid, prof.univ., dr.hab., Universitatea de Medicină, Sankt Petersburg, Federația Rusă.
Cobăleaschi Oleg, prof. univ., USMF „Nicolae Testemițanu” R. M.

SECRETAR RESPONSABIL AL REVISTEI
Poleacova Lilia, dr., Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, R. M.
SECRETAR RESPONSABIL AL NUMĂRULUI
Elena TUDOR, dr. în șt. med., conf. cercet.membru-cor. al AȘMM.

Adresa redacției:
Bd. Ștefan cel Mare, nr. 1 (bir. 330);
MD 2001, Chișinău, Republica Moldova;
Tel. (+373) 069171742, 022 737 142
e-mail: ion.mereuta@usmf.md

EDITOR-IN-CHIEF

Mereuță Ion, univ. Prof., Institute of Physiology and Sanocreatology, Academy of Medical Sciences Gheorghe Țibină” Chisinau, R.M.

HONORARY EDITOR

Țibină Gheorghe, acad., PhD, SUMPh „Nicolae Testemițanu” R.M.

DEBUTY EDITOR-IN-CHIEF

Emil Ceban, univ. prof., corresponding member of AȘM, USMF „N. Testemițanu”
Stanislav Gheorghe, acad. Dr. hab., Prof., SUMPh, R.M.
Gudumac Eva, acad., prof. univ., USMF „Nicolae Testemițanu” R. M.
Șciuca Svetlana, university professor, corresponding member of AȘM, USMF „N. Testemițanu”

EDITORIAL BOARD

Ion Ababii, acad., Dr. hab., prof., SUMPh RM.
Ghidirim Gheorghe, acad., Univ. Prof., SUMPh „Nicolae Testemițanu” R. M.
Furdui Teodor, acad., PhD, Institute of Physiology and Sanocreatology, R.M.
Mihai Popovici, prof., acad., Institute of Cardiology, R. M.
Olga Tagadiuc, prof., dr. hab. med., SUMPh „Nicolae Testemițanu” R. M.
Paladi Gheorghe, acad., prof., dr. hab., National Institute of Economic Research, R. M.
Zota Eremia, m.c., prof., PhD, Institute of Emergency Medicine R. M.
Opopol Nicolae, Ph.D., prof., SUMPh „Nicolae Testemițanu” R. M.
Prisacari Viorel, PhD, Univ. Prof., SUMPh „Nicolae Testemițanu” R. M.
Ghicavii Victor, PhD, Univ. Prof., SUMPh „Nicolae Testemițanu” R. M.
Revenco Ninel, Prof. univ., dr. hab., IMSP Institute of Mother and Child R. M.
Zapuhliș Grigore, PhD, Prof. univ., Institute of Neurology and Neurosurgery, R. M.
Ciocanu Mihail, PhD, Univ. Professor, Institute of Emergency Medicine, R. M.
Poleacov Vladimir, acad., Prof., Academy of Medical Sciences of the Russian Federation, Russian Federation.
Robert Piet van Oort, prof., University Medical center Groningen (Olanda)
Brasoveanu Vladislav, Prof. univ., dr., Fundei Clinical Institute, Bucharest, Romania.
Ghiciuc Andrei, conf. univ., dr., Technical University of Moldova, R. M.
Forna Norina Consuela, prof., dr., University of Medicine and Pharmacy „Gr.T. Popa”, Iași (Romania)
Spînu Constantin, Prof. univ., dr. hab., National Center for Public Health, R. M.
Thoma Ian, Prof. univ., George Washington University, Washington, USA.
Karamanou Marianna, Prof. univ., University of Crete Medical School, Heraklion, Greece.
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
Capros Nicolae, Prof.univ., dr. hab., USMF "Nicolae Testemițanu", R. M.
Cebotari Anatol, Prof. univ., dr.hab., USMF "Nicolae Testemițanu", R. M.
Shandru Serghei, Prof.univ., dr.hab., USMF "Nicolae Testemițanu", R. M.
Vudu Lorina, Assoc. univ., dr., USMF "Nicolae Testemițanu", R. M.
Tudor Elena, conf.univ., dr., Institute of Phthisiopneumology "Chiril Draganuic", R. M.
Aprodu Sandu Gabriel, prof. univ., dr., "Grigore T. Popa" University of Medicine and pharmacy, Iasi, Romania.
Ionescu Nicolae Sebastian, prof.univ., dr., "Marie Curie" University of Medicine and pharmacy, Bucharest, Romania.
Halangot Nicolae, Prof.univ., dr.hab., Institute of Endocrinology, of the ASM in Kiev, Ukraine.
Ciurilov Leonid, Prof.univ., dr.hab., Medical University, Saint Petersburg, the Russian Federation.
Cobăleaschi Oleg, univ. Prof., SUMPh „Nicolae Testemițanu” R. M.

EXECUTIVE SECRETARY OF THE JOURNAL
Poleacova Lilia, dr., Institute of Physiology and Sanocreatology, R. M.
SECRETARY IN CHARGE OF THE NUMBER
Elena TUDOR, MD, PhD, associate professor, member-cor. ASMM.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Мереуцэ Ион, проф., Институт физиологии и санокреатологии, Академия медицинских наук "Георге Цыбырнэ", Кишинев, Р. М.

ПОЧЕТНЫЙ РЕДАКТОР

Цыбырнэ Георге, акад., проф., ГУМиФ "Николае Тестемичану", Р.М.

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Эмиль Чебан, унив. проф., член-корреспондент АН, ГУМиФ, Р. М.
Станислав Гроппа акад., др. хаб., проф., ГУМиФ, Р. М.
Гудумак Ева, акад., проф., ГУМиФ «Н. Тестемичану» Р. М.
Шука Светлана, проф. универ.,член-корреспондент АН, ГУМиФ, Р. М.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ион Абабий, акад., проф., ГУМиФ, РМ.
Гидирим Георге, акад., проф., ГУМиФ «Н. Тестемичану» Р. М.
Фурдуй Теодор, акад., др. хаб., Институт физиологии и санокреатологии, Р. М.
Михай Попович, проф., акад., Институт кардиологии, Р.М.
Ольга Тагадюк, проф., др. мед., ГУМиФ «Н. Тестемичану» Р. М.
Палади Георге, акад., проф., др. мед., Национальный Институт Экономических Исследований, Р. М.
Зота Еремия, д.м.н., проф., Институт Неотложной Медицины Р. М.
Опопол Николае, чл. корр., др. хаб., проф. унив., ГУ-МиФ «Н. Тестемичану» Р. М.
Присакари Виорел, д.м.н, проф. унив., ГУМиФ «Н. Тестемичану», Р. М.
Гикавий Виктор, д.м.н, проф. унив., ГУМиФ «Н. Тестемичану» Р. М.
Ревенко Нинель, проф., др. хаб., Институт матери и ребенка, Р. М
Запухлых Григоре, д.м.н., проф. Институт неврологии и нейрохирургии, Р. М.
Чокану Михаил, д.м.н, проф. унив., Институт Неотложной Медицины, Р. М.
Поляков Владимир Александрович, акад., проф., А.М.Н. Российской Федерации, Российская Федерация.
Роберт Пит ван Оорт, проф., Университетский медицинский центр Гронингена, Нидерланды.
Брановяну Владислав, проф. унив., др., Ин-т трансплантации печени Фундеш, Бухарест, Румыния.
Гичук Андрей, конф. унив., др., Технический университет Молдовы, Р. М.
Форна Норина Консуэла, проф. др., Университет Медицины и Фармации «Gr.T. Popa», Ясы (Румыния)
Спъну Константин, проф. унив., др. хаб., Национальный центр общественного здоровья, Р. М.
Тома Ян, прф. унив., Университет Джорджа Вашингтона, Вашингтон, США.
Караману Марианна, проф. унив., Мед. факультет Критского университета для инвалидов, Ираклион, Греция
Плуэн Пьер-Франсуа, профессор Парижского университета, Париж, Франция
Сервера Рикар, профессор, Барселонский университет, Барселона, Испания
Левн Ролжер, профессор, Государственный. университет Рио-де-Жанейро, Рио-де-Жанейро, Бразилия
Капрош Николае, унив. проф., др. ГУМиФ «Н. Тестемичану», Р. М.
Чевотарь Анато, проф. унив., др.хаб., ГУМФ "Николае Тестемичану", Р. М.
Шандру Сергей, проф.унив., др.хаб., ГУМФ "Николае Тестемичану", Р. М.
Вуду Лорина, конф. унив., др., ГУМФ "Николай Тестемичану", Р. М.
Тудор Елена, конф. унив., др., Институт фтизиопульмонологии "Кирилл Драганюк", Р. М.
Апроду Санду Габриэль, проф. унив., др., Университет медицины и фармации им. Григоре Т. Попа, Ясы, Румыния.
Ионеску Николае Себастиан, проф. унив., др., Университет медицины и фармации „Мария Курия”, Бухарест, Румыния.
Халангот Николай, проф. унив., др.хаб., Институт эндокринологии, АН Киев, Украина.
Чурилов Леонид, проф. унив., др.хаб., Медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия.
Кобылянский Олег, унив. проф., ГУМиФ «Н. Тестемичану», Р. М.

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ ЖУРНАЛА
Полякова Лилия, др., Институт физиологии и Санокреатологии, Р. М.
ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ НОМЕРА
Елена Тудор, доктор мед. наук, доцент, член корреспондент АМН Молдовы.

CUPRINS

In memoriam Profesorul Dmitri SAIN - medic, om de știință, coleg și cetățean.

STUDII ȘI SINTEZE

Ion Haidarli, Constantin Pisarenco, Elena Tudor, Serghei Pisarenco, Oleg Cazac, Mihaela Cozma. Aspecte medicale și juridice ale divergenței de diagnostic clinic și anatomopatologic în cadrul instituției medicale specializate.

Constantin Pisarenco, Mihaela Manea, Eugenia Cheianu, Serghei Pisarenco, Liubovi Nepoliuc, Olga Crasnova, Sergiu Ciobanu. Percepțiile pacienților despre siguranța lor în staționar.

Serghei Pisarenco, Mihaela Manea, Ana Donica, Sergiu Ciobanu, Diana Botnaru. Problema aderenței la tratament a pacienților cu tuberculoză: cauze și soluții.

Constantin Pisarenco, Mihaela Manea, Eugenia Cheianu, Serghei Pisarenco. Erorile medicale: o analiză a percepțiilor medicilor.

Oktam Bobokhojaev, Sanat Shukurov, Sayora Saidova, Surayo Pulatova. Etapele implementării registrului național al tuberculozei în Republica Tadjikistan.

Гюлюстан Бабаева, Кенюль Керимова, Гамар Ахмедзаде. Caracteristici de detecție a infecției tuberculoase latente la pacienții cu boli inflamatorii intestinale.

SUMMARY

In memoriam Professor Dmitri SAIN - doctor, scientist, colleague and citizen.

STUDIES AND SYNTHESIS

Ion Haidarli, Constantin Pisarenco, Elena Tudor, Serghei Pisarenco, Oleg Cazac, Mihaela Cozma. Medical and legal aspects of the divergence of clinical and anatomopathological diagnosis within the specialized medical institution.

Constantin Pisarenco, Mihaela Manea, Eugenia Cheianu, Serghei Pisarenco, Liubovi Nepoliuc, Olga Crasnova, Sergiu Ciobanu. Patients perception of their safety in the hospital.

Serghei Pisarenco, Mihaela Manea, Ana Donica, Sergiu Ciobanu, Diana Botnaru. The problem of insufficient adherence of tuberculosis patients to treatment: causes and solutions.

Constantin Pisarenco, Mihaela Manea, Eugenia Cheianu, Serghei Pisarenco. Medical Errors: An Analysis of Physicians' Perceptions.

Oktam Bobokhojaev, Sanat Shukurov, Sayora Saidova, Surayo Pulatova. Stages of implementation of the National Tuberculosis Registry in the Republic of Tajikistan.

Гюлюстан Бабаева, Кенюль Керимова, Гамар Ахмедзаде. Features of detection of latent tuberculosis infection in patients with inflammatory intestinal diseases.

СОДЕРЖАНИЕ

Памяти Профессора Дмитрия САИНА - врача, ученого, коллеги и гражданина.

ИССЛЕДОВАНИЯ И СИНТЕЗ

Ион Хайдарлы, Константин Писаренко, Елена Тудор, Сергей Писаренко, Олег Казак, Михаела Козма. Медико-правовые спекты расхождения клинического и патологоанатомического диагнозов в условиях специализированного медицинского учреждения.

Константин Писаренко, Михаэла Маня, Евгения Кеяну, Сергей Писаренко, Любовь Неполук, Ольга Краснова, Серджиу Чобану. Восприятие пациентами своей безопасности в стационаре.

Сергей Писаренко, Михаэла Маня, Ана Доника, Серджиу Чобану, Диана Ботнару. Проблема недостаточной приверженности больных туберкулезом к лечению: причины и решения.

Константин Писаренко, Михаэла Маня, Евгения Кеяну, Сергей Писаренко. Медицинские ошибки: анализ восприятия врачами.

Октам Бобоходжаев, Санъат Шукуров, Саёра Саидова, Сурайё Пулатова. Этапы внедрения национального регистра по туберкулезу в республике Таджикистан.

Гюлюстан Бабаева, Кенюль Керимова, Гамар Ахмедзаде. Особенности выявления латентно протекающей туберкулезной инфекции у больных с воспалительными заболеваниями кишечника.

10

13

21

30

35

43

47

Oktam Bobokhojaev, Salokhid-din Rajabzoda, Surayo Pulatova, Sayora Saidova. Experiența serviciului de tuberculoză în timpul posibilelor focare de boli respiratorii infecțioase, ținând cont de lecțiile învățate în timpul pandemiei de COVID-19.

Gulzar Aliyeva, Irada Akhundova, Sevda Mustafayeva, Romella Osmanova, Nazila Murguzova. Coinfecția TB/COVID-19: ce avem?

Oktam Bobokhojaev, Bobojon Pirmakhmadzoda, Asliddin Rajabzoda. Tuberculoza printre migranții apti de muncă rezidenți ai Republicii Tadjikistan.

Elena Tudor, Constantin Iavorschi, Albina Brumaru, Stela Kulcițkaia, Lidia Rîvneac, Valentina Bolotnicova, Andrei Corloteanu, Ecaterina Axentii, Anna Moscovciuc, Svetlana Matvyeyeva, Olga Shevchenko, Irina Pîrlog, Corina Rotaru-Lungu, Zinaida Ciobanu. Recidiva tuberculozei pulmonare asociată cu comorbidități - problemă interdisciplinară actuală.

Nelly Ciobanu. Profilul mutațiilor genice responsabile de rezistența M.tuberculosis către preparatele antituberculoase.

Andrei Corloteanu. Profilul de rezistență a M. Tuberculosis la cazurile secundare de tuberculoză în raport cu cazul index.

Elena Tudor. Proteinele de fază acută la pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare.

Oktam Bobokhojaev, Salokhid-din Rajabzoda, Surayo Pulatova, Sayora Saidova. Tuberculosis experience in possible respiratory infectious disease outbreaks with lessons learned during the COVID-19 pandemic.

Gulzar Aliyeva, Irada Akhundova, Sevda Mustafayeva, Romella Osmanova, Nazila Murguzova. TB/COVID-19 co-infection: what we have?

Oktam Bobokhojaev, Bobojon Pirmakhmadzoda, Asliddin Rajabzoda. Tuberculosis among labor migrants in the republic of Tajikistan.

Elena Tudor, Constantin Iavorschi, Albina Brumaru, Stela Kulcițkaia, Lidia Rîvneac, Valentina Bolotnicova, Andrei Corloteanu, Ecaterina Axentii, Anna Moscovciuc, Svetlana Matvyeyeva, Olga Shevchenko, Irina Pîrlog, Corina Rotaru-Lungu, Zinaida Ciobanu. Recurrence of pulmonary tuberculosis associated with comorbidities- current interdisciplinary problem.

Nelly Ciobanu. Profile of gene mutations responsible for M.tuberculosis resistance to antituberculosis drugs.

Andrei Corloteanu. The resistance profile of M. Tuberculosis in secondary cases of tuberculosis in relation to the index case.

Elena Tudor. Acute phase proteins in patients with recurrent pulmonary tuberculosis.

Октам Бобоходжаев, Салокхиддин Раджабзода, Сурайё Пулатова, Саёра Саидова. Опыт противотуберкулезной службы при возможных вспышках респираторных инфекционных заболеваний с учётом извлеченных уроков в период пандемии COVID-19.

Гюльзар Алиева, Ирада Ахундова, Севда Мустафаева, Ромелла Османова, Назиля Мургузова. Ко-инфекция туберкулёз/COVID-19: что мы имеем?

Октам Бобоходжаев, Бободжон Пирмахмадзода, Аслиддин Раджабзода. Туберкулез среди трудовых мигрантов жителей республики Таджикистан.

Елена Тудор, Константин Яворций, Альбина Брумару, Стела Кульцицкая, Лидия Рывняк, Валентина Болотникова, Андрей Корлотяну, Екатерина Аксентий, Анна Московчук, Светлана Матвеева, Ольга Шевченко, Ирина Пырлог, Корина Ротару-Лунгу, Зинаида Чобану. Рецидив туберкулеза легких на фоне сопутствующей патологии – актуальная междисциплинарная проблема.

Нелли Чобану. Профиль мутаций генов, ответственных за устойчивость M.tuberculosis к противотуберкулезным препаратам.

Андрей Корлотяну. Профиль резистентности M. Tuberculosis при вторичных случаях туберкулеза по отношению к индексному случаю.

Елена Тудор. Белки острой фазы у больных туберкулезом легких с рецидивом.

55

59

64

69

74

78

85

Vasile Antipa, Valeriu Djugostan, Olga Calenda. Reacțiile de adaptare nespecifică generală și a nivelurilor de reactivitate a organismului la bolnavii de tuberculoză pulmonară și asociată cu virusul imunodeficienței umane la etapele medicației.

Olha Sakhelashvili-Bil, Iryna Platonova. Eficiența imunomodulatorului BIVEL pentru prevenirea tuberculozei pulmonare la copiii din focarele de tuberculoză multidrogrezistentă.

Irada Akhundova, Gulzar Aliyeva, Konul Kerimova, Aysel Aslanova, Hadiya Hasratova. Experiența în utilizarea mCRL la pacienții cu tuberculoză rezistentă la medicamente și evaluarea eficacității monitorizării minunțioase și a evenimentelor adverse.

Aurelia Ustian, Vasile, Popa Alina Malic, Adriana Niguleanu, Igor Ivanec. Mortalitatea bolnavilor de tuberculoză prin boli asociate și alte cauze.

Doina Rusu. Depistarea bolilor bronhoobstructive cronice în Republica Moldova prin prisma recomandărilor ghidurilor internaționale.

Rafik Cherimov, Fuad Mamedov, Barat Bairamov. Experiența proprie în tratarea pacienților cu distrofie buloasă complicată de pneumotorax.

Constantin Martîniuc, Serghiei Pisarenco, Iurie Simionică, Larisa Procopișin. Vasoconstricția patologică a arterei brahiale și valoarea ei aplicativă în tratamentul pacienților cu ВРОС.

Vasile Antipa, Valeriu Djugostan, Olga Calenda. General non-specific adaptation reactions and levels of organism reactivity in patients with pulmonary tuberculosis and associated with the human immunodeficiency virus at the stages of medication.

Olha Sakhelashvili-Bil, Iryna Platonova. The efficiency of immune modulator BIVEL for the prevention of pulmonary tuberculosis in exposed children from the multidrug-resistant tuberculosis sites.

Irada Akhundova, Gulzar Aliyeva, Konul Kerimova, Aysel Aslanova, Hadiya Hasratova. Experience of using mCRL in patients with drug-resistant tb and evaluation of treatment effectiveness and adverse effects.

Aurelia Ustian, Vasile, Popa Alina Malic, Adriana Niguleanu, Igor Ivanec. Mortality of tuberculosis patients through associated diseases and other causes.

Doina Rusu. Detection of chronic bronchoobstructive diseases in the Republic of Moldova according the prism of the recommendations of international guidelines.

Rafik Kerimov, Fuad Mamedov, Barat Bayramov. Our experience in treating patients with bullous dystrophy complicated by pneumothorax.

Constantin Martîniuc, Serghiei Pisarenco, Iurie Simionică, Larisa Procopișin. The pathological reactions of brachial artery during and their significance in treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease.

Василий Антина, Валерий Джугостан, Ольга Календа. Общие неспецифические адаптационные реакции и уровни реактивности организма у больных туберкулезом легких ассоциированных с вирусом иммунодефицита человека на этапах лечения.

Ольга Сахелашвили-Биль, Ирина Платонова. Эффективность иммуномодулятора БИВЕЛ для профилактики туберкулеза легких у детей из очагов мультирезистентного туберкулеза

Ирада Ахундова, Гюльзар Алиева, Кенуль Керимова, Айсель Асланова, Хадия Хасратова. Опыт применения мКРЛ у больных с лекарственной устойчивой туберкулеза и оценка эффективности тщательного мониторинга и нежелательных явлений.

Аурелия Устиан, Василе Попа, Алина Малик, Адриана Нигуляну, Игорь Иванес. Смертность больных туберкулезом от сопутствующих заболеваний и других причин.

Дойна Русу. Выявление хронических бронхообструктивных заболеваний в Республике Молдова в свете международных рекомендаций.

Рафик Керимов, Фуад Мамедов, Барат Байрамов. Наш опыт лечения больных с буллезной дистрофией осложненных пневмотораксом.

Константин Мартынюк, Сергей Писаренко, Юрий Симионикэ, Лариса Прокопишин. Патологические реакции со стороны плечевой артерии и их роль в лечении больных ХОБЛ.

91

94

103

109

113

117

122

- Svetlana Şciuca, Mariana Ceahlău, Aliona Cotoman, Rodica Selevestru.** Evaluarea clinică a severităţii displaziei bronhopulmonare la copiii din naşterile premature. 127
- Corina Rotaru-Lungu.** Variabilitatea clinică a infecţiei cu Toxocara Canis la copil. 133
- Ion Moldovanu, Marcela-Felicia Balan, Stela Odobescu, Lilia Rotaru, Oxana Grosu.** Migrena cronică la pacienţii adulţi în funcţie de atmosfera nocivă din familie în perioada copilăriei, rolul tulburărilor de personalitate. 137
- Irina Paladii, Vadim Gheorghişa, Vladimir Kusturov, Tamara Bâtca, Anna Kusturova.** Ocluzia intestinală acută la gravide. 142
- Anna Kusturova, Vladimir Kusturov, Irina Paladii.** Consolidarea fracturilor oaselor pelviene în osteosinteză cu dispozitiv extern. 146
- Anna Kusturova, Irina Paladii, Vladimir Kusturov, Sergiu Pogonea.** Politrauma: fracturile oaselor bazinului şi leziunile aparatului urinar. 152
- Alexandru Predenciuc, Vasile Culiuc, Dumitru Casian.** Caracteristicile clinice şi comorbidităţile pacienţilor cu ischemie acută a extremităţilor revascularizaţi în mod urgent: studiu prospectiv. 157
- Svetlana Şciuca, Mariana Ceahlău, Aliona Cotoman, Rodica Selevestru.** Clinical assessment of the severity of bronchopulmonary dysplasia in children born prematurely. 127
- Corina Rotaru-Lungu.** Clinical variability of Toxocara canis infection in children. 133
- Ion Moldovanu, Marcela-Felicia Balan, Stela Odobescu, Lilia Rotaru, Oxana Grosu.** Chronic migraine in mature patients according to the harmful atmosphere in the family during childhood, role of personality disorders. 137
- Irina Paladii, Vadim Gheorghişa, Vladimir Kusturov, Tamara Bâtca, Anna Kusturova.** Acute intestinal occlusion in pregnant women. 142
- Anna Kusturova, Vladimir Kusturov, Irina Paladii.** Pelvic fractures healing in osteosynthesis by external device. 146
- Anna Kusturova, Irina Paladii, Vladimir Kusturov, Sergiu Pogonea.** Polytrauma: pelvic fractures and lesions to the urinary system. 152
- Alexandru Predenciuc, Vasile Culiuc, Dumitru Casian.** Clinical characteristics and comorbidities of the patients with acute limb ischemia revascularized in emergency: a prospective study. 157
- Vasile Culiuc, Alexandru Predenciuc, Dumitru Casian.** Acute peripheral ischemia associated with SARS-CoV-2 infection: experience in diagnosis and treatment. 162
- Светлана Щука, Мариана Чахлăу, Алена Котоман, Родика Селевестру.** Клиническая оценка тяжести бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей. 127
- Корина Ротару-Лунгу.** Вариативность клинических проявлений инфекции Тохосара canis у детей. 133
- Ион Молдовану, Марсела-Фелиция Балан, Стела Одобеску, Лилия Ротару, Оксана Гросу.** Хроническая мигрень у пациентов зрелого возраста в зависимости от вредной атмосферы в семье в детстве, роль личностных расстройств. 137
- Ирина Паладий, Вадим Георгиша, Владимир Кустуров, Тамара Бытка, Анна Кустурова.** Острая кишечная непроходимость у беременных. 142
- Анна Кустурова, Владимир Кустуров, Ирина Паладий.** Сращение переломов костей таза при остеосинтезе наружным устройством. 146
- Анна Кустурова, Ирина Паладий, Владимир Кустуров, Сергей Погоня.** Политравма: переломы костей таза и повреждения мочевыделительной системы. 152
- Александру Преденчук, Василе Кулюк, Думитру Касьян.** Клиническая характеристика и сопутствующие заболевания у пациентов с острой ишемией конечностей, реваascularизированных в срочном порядке: проспективное исследование. 157
- Александру Преденчук, Василе Кулюк, Думитру Касьян.** Острая периферическая ишемия, связанная с инфекцией SARS-CoV-2: опыт диагностики и лечения. 162

Victoria Voloceai. Unele rezultate privind complicațiile perinatale la gravidele cu sindromul ovarelor polichistice.

Victoria Voloceai. Particularitățile evoluției sarcinii și nașterii la femeile cu sindrom de ovar polichistic.

REFERATE GENERALE

Sergei Pisarenco, Sofia Alexandru, Ion Haidarlî, Mihaela Manea, Constantin Pisarenco. Abordare sistemică pentru reducerea riscului de erori medicale.

Mihaela Manea, Sergei Pisarenco, Constantin Martîniuc, Constantin Pisarenco, Victoria Nicolaev. Siguranța pacientului: provocări moderne și măsuri de asigurare în domeniul medical.

Nadejda Pisarenco. Dileme etice în diagnosticul imagistic.

Fiodor Grejdean, Rodica Scutelnic, Victoria Voloceai. Instrumente de implementare a managementului calității în instituțiile spitalicești.

Angela Baroncea, Fiodor Grejdean. Particularități pentru formarea continuă în promovarea sănătății asistenților medicali.

Elena Tudor, Anna Moscovciuc, Iurie Simionică, Irina Șincarenco, Constantin Iavorschi, Albina Brumaru, Lidia Rîvneac, Irina Pîrlog. Recidiva tuberculozei pulmonare asociată cu boli pulmonare nespecifice – o problemă actuală în ftiziopneumologie.

Victoria Voloceai. Some results of perinatal complications in pregnant women with polycystic ovary syndrome.

Victoria Voloceai. The particulars of the evolution of pregnancy and birth in pregnant women with polycystic ovary syndrome.

REVIEWS

Sergei Pisarenco, Sofia Alexandru, Ion Haidarlî, Mihaela Manea, Constantin Pisarenco. Systemic Approach to Reduce the Risk of Medical Errors.

Mihaela Manea, Sergei Pisarenco, Constantin Martîniuc, Constantin Pisarenco, Victoria Nicolaev. Patient Safety: Modern Challenges and Means of Ensuring in the Medical Field.

Nadejda Pisarenco. Ethical dilemmas in imaging diagnosis.

Fiodor Grejdean, Rodica Scutelnic, Victoria Voloceai. Instruments for implementing quality management in hospital institutions.

Angela Baroncea, Fiodor Grejdean. The aspects of the continuing formation oriented to the education in health of the medical assistants.

Elena Tudor, Anna Moscovciuc, Iurie Simionica, Irina Șincarenco, Konstantin Yavorsky, Albina Brumaru, Lidia Rivneac, Irina Pîrlog. Recurrence of pulmonary tuberculosis associated with non-specific lung diseases – a current problem in phthisiopneumology.

Victoria Voloceai. Некоторые результаты перинатальных осложнений у беременных с синдромом поликистоза яичников.

Victoria Voloceai. Особенности течения беременности и рождения у женщин с синдромом поликистозных яичников

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Сергей Писаренко, София Александру, Ион Хайдарлы, Михаела Маня, Константин Писаренко. Системный подход к снижению риска медицинских ошибок.

Михаэла Маня, Сергей Писаренко, Константин Мартынюк, Константин Писаренко, Виктория Николаев. Безопасность пациентов: Современные вызовы и средства обеспечения в медицинской сфере.

Надежда Писаренко. Этические дилеммы в лучевой диагностике.

Федор Греждян, Родика Скутельник, Виктория Волочай. Инструменты для внедрения менеджмента качеством в больничных учреждениях.

Анжела Баронья, Федор Греждян. Аспекты непрерывного образования, ориентированных на обучения здорового образа жизни медицинских сестер.

Елена Тудор, Анна Московчук, Юрий Симионикэ, Ирина Шинкаренко, Константин Яворский, Альбина Брумари, Лидия Рывняк, Ирина Пырлог. Рецидив легочного туберкулеза ассоциированного с неспецифическими заболеваниями легких – актуальная проблема фтизиопневмологии.

168

172

177

183

189

195

199

203

- Nicolae Bacinschi, Anna Donica, Elena Tudor.** Reacții adverse hematologice și de coagulabilitate în utilizarea preparatelor antituberculoase. **209**
- Nicolae Bacinschi, Ina Guțu, Tatiana Rakovskaia, Galina Spînosu.** Interacțiunea preparatelor antituberculoase cu alimentele. **216**
- Lucia Țurcan, Lilia Podgurschi, Tatiana Rakovskaia, Artur Saitov.** Profilul de siguranță al medicamentelor antituberculoase. **221**
- Elena Tudor, Vasile Cabac, Ana Maria Budu, Daniela Cernev, Victor Osman.** Tuberculoza laringelui – aspecte de diagnostic și tratament. **228**
- Igor Ivanec, Aurelia Ustian, Constantin Iavorschi.** Tuberculoza: trecut și prezent. **234**
- Angela Guila.** Reactivitatea imunologică și rezistența naturală la pacienții cu tuberculoză, toxocaroză și tuberculoză asociată cu toxocaroză. **239**
- Diana Condrațchi.** De la abordare medicală la cea bio-psiho-socială a pacienților cu BPOC prin prisma Clasificării Internaționale a Funcționării, Dizabilității și Sănătății. **248**
- Eugen Guțu, Mircea Cernat, Igor Mișin.** Liposarcom primar al colonului. **254**
- Eugen Guțu, Ana Mișina, Igor Mișin.** Tumorile mucinoase retroperitoneale primare. **259**
- Elina Șor, Igor Mișin.** Apendicita xantogranulomatoasă. **265**
- Nicolae Bacinschi, Anna Donica, Elena Tudor.** Adverse hematological and coagulability reactions to the use of antituberculosis preparations. **209**
- Nicolae Bacinschi, Ina Guțu, Tatiana Rakovskaia, Galina Spînosu.** Interaction of antituberculosis drugs with food. **216**
- Lucia Țurcan, Lilia Podgurschi, Tatiana Rakovskaia, Artur Saitov.** Safety profile of antituberculosis drugs. **221**
- Elena Tudor, Vasile Cabac, Ana Maria Budu, Daniela Cernev, Victor Osman.** Tuberculosis of the larynx – aspects of diagnosis and treatment. **228**
- Igor Ivanec, Aurelia Ustian, Constantin Iavorschi.** Tuberculosis: past and present. **234**
- Angela Guila.** Immunological reactivity and natural resistance in patients with tuberculosis, toxocariasis and tuberculosis associated with toxocariasis. **239**
- Diana Condrațchi.** From the medical to the bio-psycho-social approach of COPD patients through the lens of the International Classification of Functioning, Disability and Health. **248**
- Eugen Guțu, Mircea Cernat, Igor Mișin.** Summary. Primary liposarcoma of the colon. **254**
- Eugen Guțu, Ana Mișina, Igor Mișin.** Primary retroperitoneal mucinous tumors. **259**
- Elina Șor, Igor Mișin.** Xanthogranulomatous appendicitis. **265**
- Николае Бачински, Анна Доника, Елена Тудор.** Побочные реакции со стороны крови и свертываемости при применении противотуберкулезных препаратов. **209**
- Николае Бачински, Инна Гуцу, Татьяна Раковская, Галина Спынос.** Взаимодействие противотуберкулезных препаратов с пищей. **216**
- Лучия Цуркан, Лилия Подгурски, Татьяна Раковская, Артур Саитов.** Профиль безопасности противотуберкулезных препаратов. **221**
- Елена Тудор, Василе Кабак, Ана Мария Буду, Даниэла Чернев, Виктор Осман.** Туберкулез гортани – аспекты диагностики и лечения. **228**
- Игорь Иванес, Аурелия Устиян, Константин Яворский.** Туберкулез: прошлое и настоящее. **234**
- Анжела Гуила.** Иммунологическая реактивность и естественная резистентность у больных туберкулезом, токсокарозом и токсокароз ассоциированным с туберкулезом. **239**
- Диана Кондрацки.** От медицинского к биопсихосоциальному подходу к пациентам с ХОБЛ через призму Международной классификации функционирования, инвалидности и здоровья. **248**
- Евген Гуцу, Мирча Чернат, Игор Мишин.** Резюме. Первичная липосаркома толстой кишки. **254**
- Евген Гуцу, Анна Мишина, Игор Мишин.** Первичные ретроперитонеальные муцинозные опухоли. **259**
- Элина Шор, Игорь Мишин.** Ксантогранулематозный аппендицит. **265**

Irina Iurcu, Adrian Lupușor, Mădălina Cebuc, Lilia Rotaru, Stela Odobescu, Oxana Grosu, Svetlana Lozovanu, Ion Moldovanu, Victor Vovc. Variațiile circadiene a neurotransmițătorilor și tulburările cognitive.

Irina Iurcu, Adrian Lupușor, Mădălina Cebuc, Lilia Rotaru, Stela Odobescu, Oxana Grosu, Svetlana Lozovanu, Ion Moldovanu, Victor Vovc. Circadian variations of neurotransmitters and cognitive dysfunctions.

Юрку Ирина, Адриян Лупушор, Мэдэлина Чебук, Лилия Ротару, Стела Одобеску, Оксана Гросу, Светлана Лозовану, Ион Молдовану, Виктор Вовк. Циркадные вариации нейромедиаторов и когнитивные расстройства

271

CAZURI CLINICE

CASE REPORTS

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Olga Chiselevich, Olga Maslova, Ana Iusubova, Ana Abramchenco. Tuberculoza renala izolata la copii.

Olga Chiselevich, Olga Maslova, Anna Iusubova, Anna Abramchenco. Isolated renal tuberculosis in children.

Ольга Киселевич, Ольга Маслова, Анна Юсубова Анна Абрамченко. Изолированный туберкулез почек у детей.

281

Diana Condrăchi. Algoritm de implementare a Clasificării Internaționale a Funcționării, Dizabilității și Sănătății la pacient cu bronhopneumopatie cronică obstructivă: caz clinic.

Diana Condratchi. Implementation algorithm of the International Classification of Functioning, Disability and Health in a patient with chronic obstructive pulmonary disease: clinical case.

Диана Кондрачки. Алгоритм имплементации Международной классификации функционирования, инвалидности и здоровья у больного хронической обструктивной болезнью легких: клинический случай.

284

Corina Conica, Rodica Selevestru, Svetlana Șciuca. Afectarea pulmonară post-COVID-19 la copilului sugar.

Corina Conica, Rodica Selevestru, Svetlana Șciuca. Post-COVID-19 pulmonary damage in infants.

Корина Коника, Родика Селевестру, Светлана Щука. Легочные поражения пост-COVID-19 у младенцев.

293

Rodica Selevestru, Marina Guitu, Vergil Petrovici, Svetlana Șciuca. Hemosideroza pulmonară la copil.

Rodica Selevestru, Marina Guitu, Vergil Petrovici, Svetlana Șciuca. Pulmonary hemosiderosis in a child.

Родика Селевестру, Марина Гуйту, Вергил Петрович, Светлана Щука. Легочный гемосидероз у ребенка.

296

Ana Mișina, Sergiu Puiu, Cristina Dobрева. Sarcina heterotopă spontană.

Anna Mishina, Sergiu Puiu, Cristina Dobрева. Spontaneous heterotopic pregnancy.

Анна Мишина, Сергей Пую, Кристина Добрева. Спонтанная гетеротопическая беременность.

299

Ana Mișina, Sergiu Gladun, Lilia Sinișina. Tumoare ovariană Brenner.

Anna Mishina, Sergiu Gladun, Lilia Sinitina. Ovarian Brenner tumor.

Анна Мишина, Сергей Гладун, Лилия Синицина. Опухоль Бреннера яичника.

305

VARIA

VARIES

РАЗНОЕ

Corneliu Ureche. Fiabilitatea indicilor clinici și biochimici la bolnavele cu cancer al glandelor mamare asociat cu sarcina în perioada pre- și postoperatorie.

Corneliu Ureche. Reliability of clinical and biochemical indices in patients with breast cancer associated with pregnancy in the pre- and postoperative period.

Корнелиу Уреке. Достоверность клинико-биохимических показателей у больных раком молочной железы, связанным с беременностью в пред- и послеоперационном периоде.

310

IN MEMORIAM PROFESORUL DMITRI SAIN - MEDIC, OM DE ȘTIINȚĂ, COLEG ȘI CETĂȚEAN

Rezumat.

În acest articol este relatată viața și activitatea omului de știință, managerului de succes, colegului și cetățeanului Dmitri Sain, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător. Despre munca remarcabilă și realizările în postura de savant, medic și cetățean devotat. Se elucidează contribuția sa remarcabilă în dezvoltarea științei medicale, cât și consolidarea colaborărilor internaționale în domeniul științei și inovării în medicină. A coordonat și implementat cu succes Programul național de control și profilaxie a tuberculozei și a demonstrat o eficiență semnificativă în gestionarea și monitorizarea celor mai complexe forme ale tuberculozei, tuberculoza drogerezistentă și asociată cu diferite comorbidități.

Cuvinte-cheie: viață și activitate, savant, manager, tuberculoză.

Summary. In memoriam Professor Dmitri SAIN - doctor, scientist, colleague and citizen.

In this article, the life and activity of the scientist, successful manager, colleague and citizen Dmitri Sain, doctor of medical sciences, research professor, is reported. About the remarkable work and achievements as a scientist, doctor and devoted citizen. Its remarkable contribution to the development of medical science, as well as the strengthening of international collaborations in the field of science and innovation in medicine, is elucidated. He successfully coordinated and implemented the National Tuberculosis Control and Prophylaxis Program and demonstrated significant efficiency in the management and monitoring of the most complex forms of tuberculosis, drug-resistant tuberculosis and associated with various comorbidities.

Keywords: life and activity, scientist, manager, tuberculosis.

Резюме. Памяти Профессора Дмитрия САИНА - врача, ученого, коллеги и гражданина.

В статье освещена жизнь и деятельность ученого, успешного менеджера, коллеги и гражданина Дмитрия Саина, доктора медицинских наук, профессора-исследователя. О замечательном труде и достижениях как учёного, врача и преданного гражданина. Освещен его выдающийся вклад в развитие медицинской науки, а также укрепление международного сотрудничества в области науки и инноваций в медицине. Он успешно координировал и реализовал Национальную программу по контролю и профилактике туберкулеза и продемонстрировал значительную эффективность в лечении и мониторинге наиболее сложных форм туберкулеза, лекарственно-устойчивого туберкулеза и ассоциированного с различными сопутствующими заболеваниями.

Ключевые слова: жизнь и деятельность, учёный, менеджер, туберкулез.



Dmitri Sain s-a născut la 26 octombrie 1943 în satul Bălănești (astăzi Balamutovca) județul Hotin, România Mare, situat într-un loc pitoresc de pe malul drept al Nistrului.

În anul 1961, tânărul absolvent al școlii medii, a decis să-și dedice viața medicinei. Alegerea sa a fost Facultatea de Medicină la Institutul de Stat de Medicină din Cernăuți, pe care l-a absolvit cu succes în anul 1967. Începându-și cariera profesională în funcție de fiziolog în satul Rokitnoe regiunea Rovno Ucraina, Dmitri Sain rapid s-a manifestat drept un specialist talentat. Acest lucru nu a rămas neobservat, și curând i s-a oferit conducerea dispensarului antituberculos din Rokitnoe. Aici,

Dmitri Sain, nu numai că și-a perfecționat abilitățile profesionale, dar a și dobândit o experiență valoroasă în gestionarea unei echipe de specialiști. Pentru prima dată a făcut cunoștință cu responsabilitatea nu doar pentru sănătatea pacienților, ci și pentru activitatea întregului personal medical. Cunoștințele și abilitățile medicale acumulate au fost foarte solicitate în noul său post responsabil de serviciul de fiziologie din raionul Rezina RSS Moldovenească. În curând, talentatul medic fiziolog a înșușit încă o specialitate de medic imagist, care a favorizat semnificativ acordarea asistenței antituberculoase calificate.

Șase ani de muncă zilnică, anevoioasă pe tărâmul medical și experiența de a conduce o echipă, au făcut ca Dmitri Sain să fie remarcat printre colegi și au determinat creșterea sa profesională de succes în anii următori.

Inițial, în funcție de medic-șef al celei de a doua clinici a Institutului de Cercetări Științifice în Tuberculoză al MS RSS Moldovenească din satul Vorni-

ceni, apoi din anul 1982 până în anul 1988 în funcție de director al aceluiași institut. În această perioadă Dmitri Sain s-a manifestat ca un specialist de frunte în fiziologie și a demonstrat abilități organizatorice excepționale. Abilitățile remarcabile de manager a deschis o nouă pagină în istoria instituției. Dmitri Sain a realizat cu succes o serie de proiecte-cheie axate pe modernizarea examinărilor de laborator, a elaborat și implementat anumite metode noi de diagnostic și tratament. Abordarea sa vizionară față de dezvoltarea științei și medicinei în domeniul tuberculozei a transformat institutul în unul dintre principalele centre de cercetare din URSS. Datorită eforturilor dlui Dmitri Sain, Institutul de Cercetări Științifice în Tuberculoză a devenit un loc unde tinerii cercetători și medici își doreau să lucreze și să studieze. Activitatea sa în funcție de director a lăsat o amprentă de neuitat în istoria institutului. După reorganizarea instituțiilor științifice republicane, în anul 1998, institutele de tuberculoză, cardiologie, oncologie și epidemiologie au fost comasate în Institutul de Cercetări Științifice în Medicina Preventivă și Clinică al MS al RSS Moldovenească. Acest pas a fost făcut în scopul optimizării cercetărilor științifice, creșterii calității și eficienței acestora. Dmitri Sain, datorită experienței sale îndelungate în management și contribuție remarcabilă în dezvoltarea științei medicale, a fost numit în funcția de director adjunct pe știință și inovare al acestui nou institut. Reputația sa de om de știință respectat și manager de succes l-a făcut candidatul ideal pentru acest rol.

Dmitri Sain, în această poziție de răspundere, a fost pus în fața sarcinii de a integra diverse direcții științifice și de a crea un spațiu științific unitar capabil să abordeze problemele medicale actuale. Rolul său de lider în domeniul cercetării și inovării a contribuit la unirea eforturilor oamenilor de știință din diverse specialități, crearea de grupuri interdisciplinare și laboratoare.

Dmitri Sain a dat noului institut un caracter dinamic de dezvoltare, sprijinind inovațiile, implementând tehnici și tehnologii avansate de cercetare și consolidând colaborările internaționale în domeniul științei și inovării în medicină.

În acest răstimp, Dmitri Sain a demonstrat o productivitate științifico-practică semnificativă. În anul 1984 susține cu succes teza de doctor în științe medicale cu tema „Tuberculoza infiltrativă: evoluție și tratament”, și în anul 1991 – teza de doctor habilitat în științe medicale cu tema „Evoluția și rezultatele tratamentului tuberculozei pulmonare diseminate”.

Conducând Departamentul de Management și Monitorizare a Tuberculozei în noul Institut de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” și coordonând implementarea Programului național de control și

profilaxie a tuberculozei, doctorul habilitat, profesorul Dmitri Sain a demonstrat o eficiență semnificativă în gestionarea și monitorizarea celor mai complexe forme ale bolii, forme de tuberculoză complicată rezistentă la medicamente și asociată cu diferite comorbidități.

Sub conducerea directă a profesorului Dmitri Sain au fost elaborate scheme individualizate de diagnostic și tratament al tuberculozei, au fost pregătite și susținute cu succes un șir de teze de doctorat și doctor habilitat. Dmitri Sain are în palmares peste 225 de articole științifice, brevete și inovări, este autor de monografii și protocoale clinice naționale pentru tuberculoză.

Deschiderea către noi idei și disponibilitatea de a lucra în echipă în vederea atingerii obiectivelor trasate l-au marcat pe profesorul Dmitri Sain în permanență. Publicațiile sale științifice demonstrează colaborarea cu colegi, inclusiv din alte instituții și țări. Acest lucru a fost facilitat de profesionalismul și carismul personal posedat. Inteligența naturală și educația în comun cu cunoașterea a patru limbi i-au permis să comunice liber și prompt cu diferite persoane. Profesorul Dmitri Sain a devenit un exemplu viu, că profesionalismul și umanitatea pot și ar trebui să meargă în unison. Atitudinea sa față de colegi, studenți și pacienți a fost una plină de respect, bunătate și sinceritate. Dlui mereu a ajutat pe oricine se adresa pentru ajutor, sprijin sau sfaturi. Profesorul Dmitri Sain vorbea cu multă recunoștință despre oamenii care au influențat dezvoltarea sa personală și profesională. Dlui își amintea mereu cu o căldură deosebită despre mentorul său, faimosul fiziolog și organizator al sănătății publice din Republica Moldova, Omul Emerit, Chiril Draganiuc. A exprimat recunoștință pentru sprijinul în cariera sa științifică, conducătorului științific și consultantului, academicianului Alexandr Homenko.

Dmitri Sain a fost un soț devotat și un tată grijuliu, care a crescut copii minunați. Aceștia au moștenit de la părinții lor nu numai dragostea pentru muncă, ci și bunătatea, onestitatea, decența și curiozitatea. Aceste trăsături, combinate cu gândirea analitică, i-au făcut adevărații continuatori ai celor mai bune tradiții familiale.

Pe parcursul multor ani, Dmitri Sain a condus Societatea de Ftiziopneumologie din Republica Moldova. Sub conducerea sa, activitatea Societății a fost îmbogățită cu o misiune importantă – a sprijini cercetările științifice în domeniul ftiziopneumologiei și a asigura implementarea rezultatelor acestora în practica clinică. Dmitri Sain a accentuat necesitatea creșterii continuă a pregătirii profesionale a membrilor societății, subliniind responsabilitatea etică față de pacienți. Meritele profesorului Dmitri Sain au fost

apreciate înalt de către stat, fiind distins cu medalia „Pentru Muncă Meritorie”, Ordinul „Semnul Onorului” și Ordinul „Gloria Muncii”. La 24 decembrie 2020, reprezentantul veritabil al nobilei domenii medical, profesorul Dmitri Sain a căzut în lupta împotriva epidemiei de COVID-19. Ca semn de adânc respect și recunoștință pentru curajul, devotamentul și spiritul de sacrificiu demonstrat în îndeplinirea datoriilor medicale, profesorul Dmitri Sain a fost distins post-mortem cu „Ordinul de Onoare”.

Amintindu-ne astăzi despre munca remarcabilă și eforturile profesorului Dmitri Sain ca savant, medic și cetățean devotat, suntem convingeți că numele său ar trebui să fie purtat de Societatea de Ftiziopneumologie din Republica Moldova. Aceasta ar fi o recunoaștere meritată a contribuției sale și un exemplu pentru viitoarele generații de specialiști.

*Societatea de Ftiziopneumologie
din Republica Moldova*

STUDII ȘI SINTEZE

CZU: 616-091+340.1+343.61

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.01>**ASPECTE MEDICALE ȘI JURIDICE ALE DIVERGENȚEI
DE DIAGNOSTIC CLINIC ȘI ANATOMOPATOLOGIC
ÎN CADRUL INSTITUȚIEI MEDICALE SPECIALIZATE****Ion HAIDARLI¹**, dr. hab. în șt. med., conf. cercet., membru cor. AȘMM,**Constantin PISARENCO²**, dr. în drept, conf. univer.,**Elena TUDOR¹**, dr. șt. în med., conf. cercet.,**Oleg CAZAC¹**, medic anatomopatolog,**Mihaela COZMA¹**, medic rezident¹ IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldova² Universitatea Liberă Internațională din Moldova, Chișinău, Republica Moldovae-mail: ion.haidarli@gmail.com**Rezumat.**

În baza analizei literaturii de specialitate, a actelor normative și legislative, precum și a datelor din propriile cercetări, sunt prezentate aspectele medicale și juridice ale divergențelor dintre diagnosticul clinic și anatomopatologic. Astfel, prin analiza materialelor de arhivă ale Institutului de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” s-a stabilit, că procentul de autopsii în perioada 2013-2022 a variat între 68,5% și 94,4%. Având o tendință stabilă de creștere ($R^2=0,7542$), acest indicator a fost în medie de 83,7%. Procentul divergențelor de diagnostic în această perioadă a variat între 7,0% și 24,5%, media fiind de 14,4%. Tendința de scădere a acestui indicator de la 24,5% în 2013 la 16,8% în 2022 nu a fost concludentă ($R^2=0,3097$).

Cuvinte cheie: diagnostic clinic și anatomopatologic, divergență, calitatea asistenței medicale, siguranța pacientului, eroare medicală, drept medical.

Summary. Medical and legal aspects of the divergence of clinical and anatomopathological diagnosis within the specialized medical institution.

Based on the analysis of specialized literature, normative and legislative acts, as well as data from own research, the medical and legal aspects of the divergences between clinical and anatomopathological diagnosis are presented. Thus, through the analysis of the archive materials of Institute of Phthisiopneumology «Chiril Draganiuc» it was established that the percentage of autopsies in the period 2013-2022 varied between 68.5% and 94.4%. Having a stable growth trend ($R^2=0.7542$), this indicator averaged 83.7%. The percentage of diagnostic discrepancies during this period ranged from 7.0% to 24.5%, with a mean of 14.4%. The downward trend of this indicator from 24.5% in 2013 to 16.8% in 2022 was not conclusive ($R^2=0.3097$).

Keywords: clinical and anatomopathological diagnosis, discrepancy, quality of healthcare, patient safety, medical error, medical law.

Резюме. Медико-правовые спектры расхождения клинического и патологоанатомического диагнозов в условиях специализированного медицинского учреждения.

На основе анализа специализированной литературы, нормативных и законодательных актов, а также данных собственных исследований представлены медико-правовые аспекты расхождений между клиническим и патологоанатомическим диагнозом. Так, путем анализа архивных материалов ИМСП Института пневмоторакса «Кирилл Драганюк» установлено, что процент вскрытий в период 2013-2022 гг. варьировался от 68,5% до 94,4%. При устойчивой тенденции роста ($R^2=0,7542$) данный показатель составил в среднем 83,7%. Процент диагностических расхождений за этот период колебался от 7,0% до 24,5%, в среднем 14,4%. Тенденция снижения данного показателя с 24,5% в 2013 году до 16,8% в 2022 году не была убедительной ($R^2=0,3097$).

Ключевые слова: клинический и патологоанатомический диагноз, расхождение, качество медицинской помощи, безопасность пациента, медицинская ошибка, медицинское право.

Introducere.

Acțiunile diagnostic-curative, în condițiile asistenței medicale specializate moderne, prezintă un interes deosebit pentru îmbunătățirea continuă a calității acesteia. În plan științifico-practic, o semnificație aparte îi revine analizei clinice și anatomopatologice pentru identificarea cauzelor principale și imediate a decesului, tragerea concluziilor retrospective referitor la erorile de diagnostic, la eficiența joasă a activităților terapeutice, cât și la planificarea căilor de reducere a mortalității [21].

Expertiza anatomopatologică oportună cu identificarea cauzei și mecanismului instalării decesului, a erorilor comise în acordarea îngrijirilor medicale și a cauzelor acestora, poate sta la baza evaluării calității asistenței medicale. Materialele investigațiilor anatomopatologice oferă informații precise și oportune despre structura incidenței și cauzele deceselor, calitatea activității diagnostice și terapeutice a instituțiilor medicale.

În ultimii ani, majoritatea (82,4%) autopsiilor anatomopatologice sunt efectuate în cazurile de deces intraspitalicesc și doar 17,6% la decesele instalate în alte locuri [35]. Analiza clinică și anatomopatologică a cazurilor de deces în instituțiile medicale ar trebui să includă și confruntarea diagnosticului clinic final cu cel stabilit post-mortem [23, 25]. Dacă se constată că decesul este consecința ireversibilă a asistenței medicale, atunci analiza clinico-anatomopatologică ar trebui să fie considerată drept cel mai veritabil mecanism de control și creștere a calității procesului de diagnosticare și tratament [21, 29].

În cadrul sistemului integral de asistență medicală, analiza clinică și anatomopatologică poate fi considerată, cu siguranță, punctul de pornire pentru generalizarea ulterioară a evaluării calității îngrijirilor medicale acordate populației. Datele obținute prin analiza clinico-anatomopatologică asigură luarea deciziilor adecvate, dirijate spre îmbunătățirea diagnosticării, tratamentului prompt și corect al bolilor, traumatismelor și intoxicațiilor.

Prin studierea și analiza datelor clinice și anatomopatologice, cât și confruntarea diagnosticelor, se realizează un anumit control științifico-practic colegial asupra calității diagnosticării și tratamentului intravital. Astfel, rolul expertizei anatomopatologice în stabilirea responsabilității materiale și juridice a personalului medical nu a scăzut și chiar este într-o ușoară creștere [9].

Scopul studiului.

Evaluarea medicală și juridică a divergențelor de diagnostic clinic și anatomopatologic la decesele intraspitalicești în contextul creșterii calității asistenței medicale și gradului de siguranță a pacientului.

Material și metode.

Publicații științifice referitoare la subiectul studiului, selectate prin intermediul motoarelor de căutare din bazele de date medicale; materiale de arhivă ale Institutului de Ftiziopneumologie "Chiril Draganiuc" perioada 2013-2022; fișe medicale de observație clinică (F-003/e), inclusiv epicrize clinice și anatomopatologice; procese-verbale de expertiză anatomopatologică (F-013/e); dări de seamă secția Anatomie patologică; procese-verbale ale conferințelor clinico-anatomopatologice, cât și acte legislative, normative și metodice.

Rezultate și discuții.

Gândirea medicală, cât și gândirea oricărei persoane, este conceptuală. Conceptul este o idee în care se reflectă trăsăturile distincte ale obiectelor și fenomenelor realității. Referitor la diagnostic, acesta este o formulă a concluziilor medicale privind starea de sănătate a pacientului examinat, boala (trauma) existentă sau cauza morții, fiind exprimate în termeni prevăzuți de clasificările și nomenclatoarele bolilor. Procesul de stabilire a diagnosticului se numește diagnosticare. Diagnosticul inițial poate fi incorect, iar investigațiile suplimentare reduc probabilitatea erorilor de diagnostic.

În practica medicală se deosebesc câteva tipuri principale de diagnostic: diagnosticul clinic, diagnosticul anatomopatologic, diagnosticul medico-legal și diagnosticul epidemiologic. Diagnosticul clinic se stabilește pe baza simptomelor, acuzelor pacientului, rezultatelor examinării și istoricului medical, este dinamic și poate fi completat și modificat pe parcursul procesului de tratament, el se modifică pe măsură ce se schimbă starea pacientului și poate fi preliminar, etapizat și final. În funcție de evoluția bolii, diagnosticul clinic la momentul externării pacientului din spital devine diagnosticul clinic final sau diagnosticul clinic final post-mortem în caz de deces.

Diagnosticul clinic poartă o sarcină funcțională cu mai multe aspecte, care contribuie la: tratamentul succesiv complet și profilaxia secundară; elaborarea măsurilor antiepidemice în timp real; reabilitarea medicală și recuperarea sănătății; pronosticul medical; evaluarea capacității de muncă; selecția profesională și controlul medical în sport; examinarea aptitudinii pentru serviciul militar, capacității de exercițiu; evidența statistică a morbidității și mortalității; formarea modului de gândire clinică și îmbunătățirea acesteia; analiza științifică a problemelor clinice, diagnostice, terapeutice și morfopatologice; evaluarea expertă a standardului de calitate a tratamentului [26, 38]. Dintre toate funcțiile enunțate, prima din listă este principală, deoarece determină tipul de diagnostic medical.

În formularea diagnosticului anatomopatologic se utilizează informația despre modificările morfopato-

logice organice și tisulare identificate prin necropsie. De aceea, diagnosticul anatomopatologic, fiind, în esență, clinico-anatomopatologic, după autopsie devine mai complet și mai precis și este direcționat spre stabilirea obiectivă a caracterului, esenței și originii proceselor patologice, a stărilor și bolilor, a determinării timpului și secvenței apariției lor, precum și a gradului de dezvoltare și legăturii dintre ele; stabilirea cauzei și mecanismului instalării decesului [30].

Diagnosticul clinic și anatomopatologic sunt construite pe principii similare – de nosologie și etiopatogenie [37]. Fiecare dintre acestea trebuie să reflecte etiologia și patogenia bolii, o secvență logică de modificări argumentate în timp, o caracteristică intranosologică (tipul evoluției, gradul de activitate, stadiul), să fie cât mai complet posibil, să includă întregul complex de modificări patologice, inclusiv cele cauzate de intervenția medicală, să nu fie formal, ci un “diagnostic al unui pacient specific”.

Diagnosticul anatomopatologic, inclusiv examenul histopatologic al țesuturilor și al altor probe biologice, este important pentru confirmarea sau infirmarea diagnosticului clinic și pentru identificarea cauzelor care stau la baza afecțiunii. De asemenea, evaluarea calității asistenței medicale ar trebui să includă elucidarea dacă pacientul a profitat de investigațiile și testele adecvate pentru confirmarea diagnosticului clinic și dacă diagnosticul anatomopatologic a fost realizat în timp util și cu acuratețe.

Confruntarea diagnosticului clinic și anatomopatologic necesită realizată în mod colaborativ de către anatomopatolog și medicul curant, pentru care prezența celui din urmă la autopsie este obligatorie. În Republica Moldova confruntarea diagnosticelor clinice și anatomopatologice se face pe trei rubrici, care trebuie să conțină diagnosticul clinic final și diagnosticul anatomopatologic final: a) boala principală; b) complicații; c) boli concomitente.

Diagnosticul clinic și anatomopatologic principal poate include una sau mai multe unități nosologice și atunci este numit combinat, iar la formularea sa se identifică: boli concurente – două sau mai multe boli, care în parte poate cauza decesul; boli combinate – care nu sunt fatale în sine, dar în combinație, dezvoltându-se simultan, agravează evoluția bolii principale și în comun duc la un rezultat fatal; boli de fundal – unități nosologice care au jucat un rol important în apariția și evoluția nefavorabilă a bolii principale și au contribuit la apariția complicațiilor grave, uneori fatale.

Rezultatul comparării diagnosticelor este chemat să constate anumite fapte:

- diagnosticul clinic și anatomopatologic principal coincid sau nu; în cazul în care nu coincid, se constată divergență de diagnostic clinic și anatomopatologic ale bolii principale;

- diagnosticul în rubricile “boli de bază”, “complicații” și “boli concomitente” coincide sau nu; în cazul în care nu coincide, se constată divergență între diagnostice din aceste rubrici.

La secțiunea de divergență a maladiei principale se specifică anumite variante:

- divergență de diagnostic în sens nosologic, cauză a procesului sau localizare a leziunii (inclusiv când diagnosticul clinic nu indică localizarea procesului);

- nu a fost depistată una dintre bolile concurente, concomitente, asociate în diagnosticul combinat;

- înlocuirea formei nosologice cu un sindrom, o complicație;

- formularea incorectă a diagnosticului clinic (nerespectarea principiului etiopatogenic, lipsa rubricii, evaluarea complicației ca boală principală sau boală principală ca proces asociat).

- nedepistarea intravitală a iatrogeniilor, în cazul când diagnosticul incorect a condus la o tactică medicală greșită, care a jucat un rol decisiv în rezultatul fatal.

La stabilirea faptului de divergență a diagnosticului bolii principale, se determină categoria acesteia, care indică posibilitatea obiectivă sau imposibilitatea unui diagnostic intravital corect, cât și importanța erorii de diagnostic pentru evoluția bolii [8].

Categoria I include cazurile în care boala nu a fost depistată la etapele anterioare, iar stabilirea unui diagnostic corect în această instituție medicală nu a fost posibilă din cauza gravității stării pacientului, duratei scurte de aflare a pacientului în spital și a altor dificultăți obiective. Discutarea acestui grup de divergențe de diagnostic se va face la conferințele clinico-anatomopatologice în cadrul instituției respective. Categoria II include cazurile în care boala nu a fost depistată în această instituție medicală din cauza insuficiențelor în examinarea pacientului. Trebuie de luat în considerare faptul că un diagnostic corect nu ar fi avut neapărat un impact decisiv asupra evoluției bolii. Cu toate acestea, diagnosticul corect ar fi putut și ar fi trebuit să fie stabilit. Categoria III include cazurile în care diagnosticul incorect a dus la o tactică medicală greșită, ceea ce a jucat un rol decisiv în rezultatul fatal.

Este de menționat că experiența practică în aplicarea acestor categorii a demonstrat posibilitatea unei interpretări ambigue a lor. Astfel, deoarece eroarea de diagnosticare în categoria II apare doar din motive subiective, totuși, în practică, o parte dintre cazurile de divergențe între diagnostice sunt interpretate de medici ca fiind rezultatul dificultăților obiective de diagnosticare (și nu sunt transferate în categoria I), iar o altă parte – a cauzelor subiective [32].

Determinarea categoriei de divergență între diagnosticul clinic și cel anatomopatologic trebuie să fie însoțită obligatoriu de identificarea cauzelor divergenței, adesea, a deficiențelor în activitatea medicului curant.

Indiferent de categoria divergențelor dintre diagnostic, pentru toate au fost stabilite motivele lor obiective și subiective. La motivele obiective sunt referite: durata scurtă de aflare a pacientului în instituția medicală (afare scurtă); dificultăți în diagnosticarea bolii (atipicitate, manifestări slabe ale bolii și raritatea acestei boli); severitatea stării pacientului (prezența contraindicațiilor obiective). Motivele subiective ale divergențelor includ: examinare insuficientă a pacientului; subestimarea/supraestimarea datelor anamnestice; neglijarea datelor clinice; interpretarea incorectă (neglijare sau supraestimare) a datelor de laborator, radiologice și a altor metode suplimentare de examinare, a concluziei consultantului; examinare insuficientă a pacientului; construirea sau formularea incorectă a diagnosticului clinic final; alte motive. Lipsa echipamentului de diagnostic necesar în instituția medicală și admiterea pacientului într-un profil nepotrivit nu pot servi drept motive obiective pentru divergența diagnosticelor și ar trebui să fie analizate, în primul rând, la comisia curativă și de experți [7, 24].

După confruntarea diagnosticelor principale, se efectuează o comparare a complicațiilor și bolilor concomitente cele mai importante. Rezultatele relației dintre diagnostice sunt înregistrate de către anatomopatolog într-o epicriză clinico-anatomopatologică, sunt aduse la cunoștința medicului curant și sunt discutate în mod colegial în cadrul ședințelor de conferință clinico-anatomopatologică [7, 19] sau a comisiei curative de control, care emit concluzia finală asupra categoriei divergenței dintre diagnostice. În acest context, nu doar diagnosticul clinicianului, ci și cel al patologului este supus discuției.

Este important, alături de compararea diagnosticelor, să se clarifice oportunitatea diagnosticului clinic principal, dacă complicațiile au fost diagnosticate la timp sau cu întârziere, și dacă întârzierea diagnosticării a influențat evoluția bolii. Se consideră că aflarea pacientului în spital este scurtă dacă durează mai puțin de 24 de ore (pentru pacienții de urgență, durata se reduce și se individualizează) [6].

În diferite țări se aplică diferite metode de confruntare a diagnosticelor clinic și anatomorfolologic. Cu toate acestea, prevăd determinarea “erorii principale”, ceea ce implică stabilirea, pe baza rezultatelor autopsiei, a unui diagnostic clinic omis legat de boala principală sau cauza principală a decesului [10, 15]. Deoarece, identificarea corectă a bolii principale asigură o calitate ridicată a îngrijirii medicale acordate, tradițional se consideră că erorile diagnostice clinice sunt, de obicei, asociate cu rezultate nefavorabile ale stării pacientului [28].

În majoritatea țărilor din lume se utilizează anumite reguli de confruntare a diagnosticelor după sistemul internațional Goldman, ulterior modificate [13, 18].

Conform acestui sistem, se deosebesc 3 clase (tipuri) de divergențe ale diagnosticelor: clasa I – diagnostic greșit, care ar fi putut afecta supraviețuirea și ar fi putut necesita modificarea tratamentului; clasa II – diagnostic greșit, care nu a afectat supraviețuirea și nu ar fi necesitat modificarea tratamentului; clasa III – diagnostic secundar greșit, care nu este legat de evoluția bolii.

Conform meta-analizei publicațiilor privind utilizarea sistemului Goldman [17], frecvența divergențelor de diagnostic variază, de obicei, între 10-40%. Frecvența divergențelor de clasa I (în sistemul nostru, aceasta este categoria a III-a de divergențe) variază între 2,4-10,7%. Datele privind frecvența claselor de divergență conform sistemului Goldman la Jackson Memorial Hospital (University of Miami, Florida, SUA) sunt interesante. În această instituție medicală, poate cea mai calificată din SUA, procentul celor mai grave cazuri de divergență, corespunzătoare categoriei noastre a III-a, ajunge la aproape 20% [14].

Este important să se țină cont de faptul că, în general, variantele erorilor și cauzele acestora sunt “ascunse” în materialele documentației medicale (dacă aceasta a fost completă sau nu a fost “corectată”), iar în cazul “defectelor de tratament” și dezvoltării “iatrogeniei” – adesea sunt cunoscute de către clinician înainte de efectuarea expertizei anatomopatologice.

Iatrogenia implică consecințele negative ale acțiunilor (sau inacțiunilor) personalului medical și, în esența lor, indiferent de corectitudinea executării lor, reprezintă un tip de defecte în acordarea asistenței medicale. O parte dintre acestea, care au dus la deces sau la prejudicierea sănătății pacientului din cauza neglijenței, imprudenței sau a lipsei de profesionalism, se încadrează în categoria infracțiunilor medicale [33].

Publicațiile tematice atestă că divergențele diagnostice între diagnosticul clinic și cel anatomopatologic prezintă o problemă semnificativă în diverse categorii de pacienți și că există multiple cauze și factori care contribuie la aceste divergențe [11, 23, 24].

În plan global, procentul de divergențe între diagnosticul clinic post-mortem și cel anatomopatologic este aproape constant și variază între 10-20%. De asemenea, există o regularitate clară, aproape matematică: cu cât procentul de autopsii este mai mare, cu atât procentul de divergențe este mai mic și invers. Acolo unde procentul de autopsii este minim, procentul de divergențe crește până la 30% și chiar mai mult [25]. Șaizeci și doi de ani în urmă, acad. Ippolit Davidovski a constatat că aproximativ o treime dintre apendicele îndepărtate, în urma examinării histologice, s-au dovedit a fi normale [22].

În stadiul actual al diagnosticului instrumental preoperator rafinat în chirurgie, s-a înregistrat nu doar o scădere a numărului total de apendicetomii, ci și o

scădere a proporției apendicitei simple în materialul chirurgical [34]. În același timp, la confruntarea diagnosticelor clinic și anatomopatologic, se constată divergențe în 17,9% din cazuri, în timp ce proporția proceselor mici și fără modificări, în materialul chirurgical este de 11,2%. Și, astfel, dezvoltarea și implementarea în practica clinică a unor noi metode de verificare sau excludere a apendicitei, forma distructivă, continuă să fie una dintre sarcinile importante ale chirurgiei [20].

Confruntarea diagnosticelor în cazul sepsisului la pacienții decedați în secția de reanimare chirurgicală a evidențiat divergențe de diagnostic în 28,0% dintre cazuri. Concomitent, în 5,0% dintre cazuri s-a identificat o divergență de diagnostic de categoria I și în 23,0% – categoria II, conform sistemului Goldman [27]. În cazul diabetului zaharat tip 2, divergențele de diagnostic au fost constatate în 33,0% dintre cazuri. În același timp, frecvența divergențelor de diagnostic (subdiagnosticare/supradiagnosticare) nu depindea de durata aflării pacientului în spital înainte de deces [36].

Prevalența divergențelor diagnostice poate fi, de asemenea, influențată de condițiile în care este efectuată autopsia, cum ar fi calitatea prelevării și prelucrării mostrelor, experiența și calificarea medicului anatomopatolog. De exemplu, studiul calității îngrijirilor medicale acordate pacienților cu tuberculoză pulmonară a relevat o divergență între diagnosticul clinic și cel anatomopatologic în 6,4% din cazuri. Totodată, în 90,0% din cazuri s-au constatat numeroase defecte la completarea documentației medicale. În plus, s-a constatat, că examenul histologic a fost efectuat doar la jumătate din cazuri, iar examenul bacteriologic prevăzut de standard nu s-a efectuat deloc [28].

Prin analiza materialelor de arhivă ale IMSP Institutul de Ftiziopneumologie “Chiril Draganiuc” s-a stabilit, că procentul de autopsii în perioada 2013-2022 a variat între 68,5% și 94,4%. Având o tendință stabilă de creștere ($R^2=0,7542$), acest indicator a fost în medie de 83,7%. Procentul divergențelor de diagnostic în anii menționați a variat între 7,0% și 24,5%, având o medie de 14,4%. Cu toate acestea, tendința de scădere a acestui indicator de la 24,5% în 2013 la 16,8% în 2022 nu a fost concludentă ($R^2=0,3097$).

Toate cazurile de divergență între diagnostice au fost discutate în cadrul ședințelor conferințelor clinico-anatomice sau ale comisiei curative de control. În urma discuțiilor, s-a stabilit că motivele divergenței de diagnostice în majoritatea cazurilor au fost obiective (termene scurte de spitalizare și severitatea stării pacientului). În 35,2% din cazuri, cauzele divergenței de diagnostice au fost de natură subiectivă (subestimarea datelor clinice sau paraclinice; investigație insuficientă; construirea sau formularea incorectă a diagnosticului clinic final). Divergențele de diagnos-

tic identificate se refereau la categoria I și mai rar la categoria II, adică erau determinate fie de motive independente de medic, fie de deficiențe în acordarea asistenței medicale, care nu au avut un impact decisiv asupra rezultatului fatal al bolii (de exemplu, determinarea incorectă a locului principal al patologiei în diagnosticul clinic final din cauza nerespectării de către medici a regulilor pentru stabilirea diagnosticului în 15,2% din cazuri). Conform sistemului Goldman, divergențele identificate între diagnosticul clinic final și cel anatomopatologic corespundeau categoriei III-IV, mai rar categoriei II.

Divergența în diagnosticare, ca și criteriu de evaluare a calității îngrijirilor medicale, atrage atenția nu numai a organizațiilor de sănătate, ci și a organelor de investigație. Actualmente, reprezentanții instituțiilor de sănătate se implică activ în discuțiile privind problemele serviciului anatomopatologic, solicitând informații referitor la numărul de divergențe între diagnosticul clinic și cel anatomopatologic. Asemenea atitudine a organelor de aplicare a legii asupra problemelor de corelație clinico-anatomică plasează aceste probleme în prim plan și, astfel de abordare a reprezentanților organelor de investigație față de evaluarea divergențelor în diagnosticare devine specifică. Aceștia consideră că indicatorul divergențelor ar trebui redus la zero ca indicator al erorilor în munca medicilor [25].

În acest sens, observăm, că divergența între diagnostice, ținând cont de cauza divergenței, poate avea consecințe de severitate variată nu numai pentru pacient, ci și pentru cadrul medical, cât și pentru instituția medicală. Astfel, în cazul în care se stabilește că există divergențe dintr-un motiv subiectiv, precum acțiuni/inacțiuni ale unui cadru medical, care au adus prejudicii sănătății și vieții pacientului, pe lângă consecințele etic-morale (pierderea încrederii, stres și suferință emoțională, responsabilitate morală) [5], pot apărea și anumite consecințe juridice, inclusiv:

- *Acțiuni civile.* Pacientul sau familia acestuia poate intenta un proces civil împotriva medicului sau a instituției medicale pentru a solicita despăgubiri, inclusiv compensarea pentru cheltuieli medicale, pierderea veniturilor, suferința emoțională și durerea fizică [1].

- *Acțiuni penale.* În cazurile grave de neglijență sau de conduită imprudentă, care au avut drept consecință prejudicii grave sau decesul pacientului, medicul poate fi inculpat penal. Acuzațiile penale pot varia în funcție de legislația locală și de gravitatea faptei. Conform art. 213 Codul Penal al Republicii Moldova, încălcarea din neglijență de către medic sau de către un alt lucrător medical a regulilor sau metodelor de acordare a asistenței medicale, dacă aceasta a cauzat decesul pacientului, se pedepsește cu închisoare de

pînă la 3 ani cu/fără privarea dreptului de a ocupa anumite funcții sau de a exercita o anumită activitate pe un termen de la 2 la 5 ani [2].

• *Sancțiuni disciplinare.* Autoritățile de reglementare a profesiilor medicale pot impune sancțiuni administrative medicului responsabil pentru eroarea sau neglijența, care a cauzat prejudicii pacientului. Aceste sancțiuni pot include avertismente, suspendarea sau revocarea licenței de practică, sau impunerea de condiții asupra exercitării profesiei [3].

Mai mult, implicațiile juridice ale erorilor medicale sau a neglijenței pot afecta reputația medicului și a instituției medicale, ceea ce poate avea consecințe negative asupra carierei profesionale și a posibilității de a atrage noi pacienți.

În cele din urmă, în condițiile asigurării medicale obligatorii, pentru divergențele în diagnosticare de categorie II și III, instituțiile medicale sunt supuse nu numai sancțiunilor punitive, ci nu li se acoperă nici cheltuielile financiare pentru tratamentul pacientului.

Este clar, că actualele instituții medicale sunt interesate, în special, de indicatori obiectivi și imparțiali, care caracterizează calitatea îngrijirii medicale.

În acest context, cazurile de divergențe între diagnosticul clinic și cel anatomopatologic trebuie să fie subiectul unor discuții profesionale constructive în comunitatea medicală, cu adoptarea, dacă este necesar, și prevenirea consecințelor sale etic-morale și juridice, este esențial ca medicii să acorde o atenție deosebită calității asistenței medicale, să respecte protocoalele și ghidurile de practică, să participe la educația continuă și să colaboreze cu colegii lor în efortul comun de a asigura siguranța și bunăstarea pacientului. Instituțiile medicale ar trebui să promoveze cultura calității și a responsabilității, să încurajeze comunicarea eficientă între profesioniști și să pună în aplicare măsuri de prevenire a erorilor și a neglijenței [4, 5].

Prin urmare, reducerea divergențelor între diagnosticul clinic final și diagnosticul anatomopatologic necesită un efort coordonat și susținut de partea profesioniștilor din domeniul sănătății, instituțiilor medicale și autorităților de reglementare. Prin promovarea unei culturi a siguranței și a învățării, îmbunătățirea comunicării și colaborării interdisciplinare, utilizarea tehnologiei și a datelor pentru a informa procesul de diagnostic, și sprijinirea cercetării și inovării, este posibil să se reducă riscul de erori medicale și neglijență și să se asigure că pacienții profită de îngrijirea medicală de cea mai înaltă calitate.

Astfel, materialele prezentate demonstrează rolul important al corelației clinico-anatomice în evaluarea calității asistenței medicale, precum și necesitatea reglementării corespunzătoare a acestor roluri prin acte legislative și normative.

Concluzii

Evaluarea calității asistenței medicale trebuie să se concentreze pe identificarea corectă și oportună a bolii, precum și pe identificarea cauzelor subiacente ale acesteia. Atât diagnosticul clinic, cât și diagnosticul anatomopatologic sunt importante în evaluarea calității asistenței medicale, iar o abordare integrată și interdisciplinară poate asigura o evaluare precisă și completă a calității asistenței medicale.

Confruntarea diagnosticului clinic și anatomopatologic contribuie expresiv la determinarea gradului de precizie a stabilirii diagnosticului clinic. Când diagnosticul clinic a fost greșit sau tratamentul a fost inefficient, diagnosticul anatomopatologic poate conduce la identificarea cauzelor eșecului terapeutic, dacă a fost comisă o eroare și ce consecințe ar putea avea, precum și la trasarea măsurilor de îmbunătățire a calității îngrijirilor medicale ulterior.

Analiza divergențelor poate contribui la identificarea problemelor sistemice care pot duce la divergențe, cum ar fi erorile de comunicare între medici și laboratoare sau probleme cu procedurile de prelevare și analiză a mostrelor. De asemenea, poate ajuta la îmbunătățirea instruirii medicale și la perfectarea mai calitativă a protocoalelor de diagnostic și tratament.

Evaluarea divergenței dintre diagnosticul clinic și anatomopatologic poate fi un instrument important pentru creșterea calității asistenței medicale și a siguranței pacientului, cât și pentru reducerea numărului de erori medicale, îmbunătățirea comunicării și colaborării între profesioniștii din domeniul sănătății.

Bibliografie

1. Cod nr. 1107 din 06-06-2002. Codul Civil al Republicii Moldova. Publicat: 22-06-2002 în Monitorul Oficial Nr. 82-86 art. 661. Modificat LP205 din 26.11.20, MO360-371/25.12.20 art.295; în vigoare 25.12.20.
2. Cod nr. 985 din 18-04-2002. Codul Penal al Republicii Moldova. Publicat: 14-04-2009 în Monitorul Oficial Nr. 72-74 art. 195. Versiune în vigoare din data 31.03.16 în baza modificărilor prin LP223 din 03.12.15, MO361-369/31.12.15 art. 681.
3. Cod nr. 154 din 28-03-2003 Codul Muncii al Republicii Moldova. Publicat: 29-07-2003 în Monitorul Oficial Nr. 159-162 art. 648. Modificat LP219 din 21.07.22, MO257-263/12.08.22 art.516; în vigoare 01.09.22. LP195 din 14.07.22, MO246-250/05.08.22 art.478; în vigoare 01.09.22.
4. Legea RM nr. Nr. 264 din 27-10-2005 cu privire la exercitarea profesiei de medic. Publicat: 23-12-2005 în Monitorul Oficial Nr. 172-175 art. 839. Versiune în vigoare din 30.12.18 în baza modificărilor prin LP238 din 08.11.18 MO441-447 din 30.11.18 art. 709
5. Codul deontologic al lucrătorului medical și al farmacistului. Aprobare prin HG nr. 192 din 24 martie 2017. Publicat: 31-03-2017 în Monitorul Oficial Nr. 92-102 art. 265.

6. Ordin Ministerului Sănătății al Republicii Moldova din 24.02.1999 "Regulamentul expertizei medico-legale a cadavrului". Chișinău, 1999.
7. Ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 722 din 16.07.2012 „Cu privire la ameliorarea activității serviciului anatomopatologic și citologic în Republicii Moldova.
8. Baci Gh. Expertiza medico-legală a cadavrului și persoanei. Chișinău: CEP Medicina, 2008. p. 178.
9. Baci Gh., Pădure A., Bondarev A. *Abordarea juridică a cauzalității și divergențelor de diagnostic în malpraxis*. Revista Institutului Național al Justiției. 2013, nr. 4(27), pp. 22-26. ISSN 1857-2405.
10. Battle R.M., Pathak D., Humble C.G., Key C.R., Vannatta P.R., Hill R.B. Anderson R.E. *Factors influencing discrepancies between premortem and postmortem diagnoses*. Jama, 1987, Vol. 258, No. 3, P. 339-344.
11. Bondarev A. Divergențele dintre diagnosticul clinic și medico-legal în traumele mecanice. Rezumatul tezei de doctor în științe medicale. Chișinău, 2023. 31 p.
12. Cișlaru A., Bondarev A., Gherman L., Gherman T. *Divergențele dintre diagnosticul clinic și cel morfologic: noțiunea, clasificarea, cauzele*. Revista științifico-practică "Info-Med". 2016, nr. 1(27), pp. 215-221. ISSN 1810-3936.
13. Goldman L., Sayson R., Robbins S. et. al. *The value of the autopsy in three medical eras*. N. Engl. J. Med. 1983; 308(17):1000-1005.
14. Hyejong S.M., Milikowski C. *Comparison of clinical diagnoses and autopsy findings: six-year retrospective study*. Arch. Pathol. Lab. Med. 2017;141(9):1262-1266.
15. Moch H. *Documentation of the diagnostic quality of hospitals: evaluation of autopsy reports*. Der Pathologe, 2011, Vol. 32, P. 282-286.
16. Wachter R.M. *Why diagnostic errors don't get any respect – and what can be done about them*. Health Affairs, 2010, Vol. 29, No. 9, P. 1605-1610.
17. Wittekind C., Gradistanac T. *Post-mortem examination as a quality improvement instrument*. Dtsch. Arzte bl. Int. 2018;115(39):653-658.
18. Wittschieber D., Klauschen F., Kimmritz A. C. et. al. *Who is at risk for diagnostic discrepancies? Comparison of pre- and postmortal diagnoses in 1800 patients of 3 medical decades in East and West Berlin*. PLoS One. 2012;7(5).
19. Zota Ie., Vudu G., Vataman V. *Metodica organizării conferințelor clinico-anatomice instructive*. Recomandări metodice. Chișinău, 1993. 14 p.
20. Болознева Ю.С. *Клинико-морфологические сопоставления при аппендиците*. Бюллетень Северного государственного медицинского университета, 2014, № 1., С. 23-24.
21. Воробьев С.Л. *Клинико-анатомический анализ: реальность, проблемы, пути совершенствования*. Архив патологии 2012, Т. 74, № 6, С. 46-50.
22. Давыдовский И.В. Проблема причинности в медицине (этиология). М.: Государственное изд-во медицинской литературы. 1962. 176 с.
23. Зайратьянц О.В. *Вопрос о выделении категорий расхождения диагнозов как часть проблемы организации клинко-экспертной работы патологоанатомической службы*. Архив патологии 2009, Т. 71, № 2, С. 58-61.
24. Зайратьянц О.В., Кактурский Л.В. *Правомерность выделения категорий расхождения клинического и патологоанатомического диагнозов*. Журнал для непрерывного медицинского образования, 2016, Nr. 1, С. 87-94.
25. Кактурский Л.В., Зайратьянц О.В. *Клинико-анатомические сопоставления в оценке качества медицинской помощи*. Судебная медицина, 2019, Т. 5, № 2, С. 4-10.
26. Лифшиц А.М., Ахмеджанов М.Ю. Проблема диагноза в настоящее время. Тер. архив 1980, № 9, С. 91-97.
27. Магруппов Б.А., Шарипова В.Х., Убайдуллаева В.У., Вerveкина Т.А., Алимов А.Х., Рашидов Д.З., Каримов А.А., Кочетов В.Е. *Сопоставление заключительного клинического и патологоанатомического диагнозов при сепсисе*. Архив патологии. 2022;84(4):38-44. [https://doi.org/10.17116/](https://doi.org/10.17116/patol20228404138)
28. Макарова В.Н. *Судебно-медицинская оценка секционных данных с судебно-медицинским диагнозом: «туберкулез легких», по материалам Бюро судебно-медицинской экспертизы Ростовской области*. Аннотации докладов и материалов Дня науки молодых ученых РостГМУ (25 апреля 2008 г.). Ростов-на-Дону, 2008. 180 с.
29. Максимов А.В. *Проблемы клинко-анатомического анализа летальных исходов*. Судебная-медицина, 2018, Т. 4, №. 1, С. 4-7.
30. Мишнёв О.Д., Трусов, О.А., Кравченко Э.В., Щёголев А.И. *Статистика летальности и расхождений диагнозов по данным аутопсий в 2000-2005 гг. (взрослая сеть)*. Заместитель главного врача, 2007, №4. 142 с.
31. Некачалов В.В. *Ятрогения. Патология диагностики и лечения*. СПб., 1998. 43 с.
32. Паклина О.В., Хавкина Е.Ю., Кравченко Э.В. *Клинико-анатомический анализ летальных исходов на современном этапе*. Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация, 2013, № 4 (147), Выпуск 21/1, С. 106-113.
33. Приложение № 7 к приказу Министерства здравоохранения СССР от 4 апреля 1983 г. № 375. Положение о порядке организации и проведения клинко-патологоанатомических конференций в лечебно-профилактических учреждениях.
34. Рехачев В.П. *Острый аппендицит: монография*. Архангельск: Изд-во Северного государственного медицинского университета; 2010. 194 с.
35. Состояние и основные задачи развития патологоанатомической службы Российской Федерации: Отраслевое статистическое исследование за 2018 год / Под ред. Франка Г.А. / Минздрав России. М., 2019. 92 с.

36. Терехова А.Л., Зилов А.В., Мельниченко Г.А., Верткин А.Л. *Расхождения клинического и патологоанатомического диагнозов у полиморбидных больных с сахарным диабетом 2-го типа: «цена» ошибки.* Проблемы Эндокринологии. 2015;61(1):41-45. <https://doi.org/10.14341/probl201561141-45>.
37. Фуйор И.Ф., Руссу В.Г., Ченуша В.П. *О значении патогенетического принципа в построении клинического и патологоанатомического диагнозов в педиатрической практике.* Методические рекомендации. Кишинев, 1984. 14 с.
38. Чернобай Г.Н. Медицинский диагноз (для интернов, ординаторов разных специальностей). ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России: perm-pb.ru/upload/file/Медицинский_диагноз_ЛЕКЦИЯ.pdf.

CZU: 34.01+614.2+005.6:616-082

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.02>

PERCEPȚIILE PACIENȚILOR DESPRE SIGURANȚA LOR ÎN STAȚIONAR

Constantin PISARENCO¹, dr. în drept, conf. univ.,**Mihaela MANEA²**, ftiziopneumolog, m.m.s.p.,**Eugenia CHEIANU²**, ftiziopneumolog,**Serghei PISARENCO²**, dr. hab. în șt. med., conf. univ.,**Liubovi NEPOLIUC²**, ftiziopneumolog,**Olga CRASNOVA²**, ftiziopneumolog,**Sergiu CIOBANU²**, ftiziopneumolog¹Universitatea Liberă Internațională din Moldova, Chișinău, Republica Moldova²IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldova*e-mail: constantin.pisarenco@gmail.com*

Rezumat.

Pentru a analiza modul în care pacienții internați percep propria lor siguranță, au fost analizate datele unui sondaj realizat cu ajutorul unui chestionar special dezvoltat. A fost efectuată o analiză detaliată a componentelor structurale ale satisfacției pacienților, identificând domeniile potențiale în care se poate îmbunătăți securitatea pacienților, inclusiv respectarea protocoalelor de siguranță și implicarea activă a pacienților în luarea deciziilor de tratament. Rezultatele obținute subliniază complexitatea și multilateralitatea problemei securității pacienților spitalizați și indică necesitatea unei abordări complexe și ținute pentru îmbunătățirea acestei arii importante de practică medicală.

Cuvinte cheie: sondaj, pacienți, spital, percepție, siguranță, drepturile pacienților.

Summary. Patients' perception of their safety in the hospital.

In order to analyze how patients perceive their personal safety during spitalization - was analyzed dates using a specially created questionnaire. Was carried out a detailed analysis of the structural components of patient satisfaction and identifying potential areas where patient safety could be improved, including active using of safety protocols and active involvement from patients part in treatment decisions. The findings underline the complexity and multifaceted nature of the issue of patient safety in hospitals and point to the need for a comprehensive and targeted approach to improving this important area of medical practice.

Keywords: survey, patients, hospital, perception, safety, patients' rights.

Резюме. Восприятие пациентами своей безопасности в стационаре.

Для анализа того, как пациенты стационара воспринимают свою личную безопасность, были проанализированы данные опроса, проведенного с использованием специально разработанного вопросника. Выполнен детальный анализ структурных компонентов удовлетворенности пациентов, выявлены потенциальные области, в которых можно улучшить безопасность пациентов, включая соблюдение протоколов безопасности и активное вовлечение пациентов в принятие решений о лечении. Полученные результаты подчеркивают сложность и многогранность вопроса безопасности пациентов стационара и указывают на необходимость комплексного и целенаправленного подхода к улучшению этой важной области медицинской практики.

Ключевые слова: опрос, пациенты, стационар, восприятие, безопасность, права пациентов.

*Siguranța este mai mult decât o simplă
absență a erorilor.*

Akgün and Al-Assaf ^[27]

Introducere.

Este evident că serviciile de sănătate de calitate au ca scop eficiența, siguranța și coerența cu necesitățile pacienților. Cu toate acestea, este important să se recunoască faptul că fiecare etapă a acordării serviciilor de sănătate implică în mod inevitabil un anumit nivel de risc pentru pacient. Din acest motiv, este esențial să se asigure siguranța pacientului pentru a preveni

prejudiciile care pot apărea în timpul acordării serviciilor de asistență medicală și pentru a minimiza probabilitatea consecințelor nefavorabile asociate cu serviciile de asistență medicală [33].

Anterior, aspectele privind siguranța pacienților erau frecvent ignorate sau neglijate. Însă acest lucru s-a schimbat odată cu evoluția domeniului medical și cu atenția sporită acordată drepturilor pacienților.

În anii <50 au fost elaborate sisteme de siguranță în cadrul spitalelor, care includeau instruirea personalului, standardizarea procedurilor și a echipamentelor și monitorizarea periodică a respectării acestora [5].

Unul din aspectele cheie ale medicinei moderne este siguranța pacienților în cadrul spitalelor. El joacă un rol important nu numai în asigurarea calității asistenței medicale, ci și în consolidarea încrederii pacienților față de instituțiile medicale [17].

Conform Organizației Mondiale a Sănătății (OMS):

Apariția evenimentelor adverse datorate îngrijirii nesigure este probabil una dintre primele 10 cauze principale de deces și dizabilitate în lume.

Se estimează că în țările cu venituri mari, unul din 10 pacienți este vătămat în timp ce primește îngrijiri spitalicești. Dauna poate fi cauzată de o serie de evenimente adverse, dintre care aproape 50% sunt prevenibile.

În fiecare an, se produc 134 milioane de evenimente adverse în spitalele din țările cu venituri mici și medii din cauza îngrijirilor nesigure, rezultând în 2,6 milioane de decese.

În țările membre ale Organizației pentru Cooperare și Dezvoltare Economică (OCDE), 15% din totalul activităților și cheltuielilor spitalicești sunt rezultatele directe ale evenimentelor adverse.

În prezent, aspectele legate de siguranța pacienților au devenit și mai prezente din cauza globalizării și dezvoltării tehnologice. Siguranța pacienților în instituțiile spitalicești face parte din calitatea asistenței medicale și este evaluată atât la nivel național, cât și internațional. Accentul nu se pune doar pe siguranța fizică, ci și pe confortul psihologic, siguranța comunicării și satisfacția pacientului [23].

Evaluarea siguranței pacienților în instituțiile spitalicești este un proces complex și cu mai multe etape care implică o varietate de metode și abordări (interviuri cu pacienții, audite și observări, rapoarte de incidente, evaluări, atestări profesionale și analize ale dosarelor medicale) [31].

În același timp, percepția pacienților cu privire la siguranță devine un subiect din ce în ce mai relevant în discuțiile despre sistemul de sănătate [32].

Spre deosebire de alte metode și abordări, sondajele de opinie ale pacienților oferă câteva avantaje unice care le conferă un rol important în evaluarea siguranței pacienților în spital [13]. Sondajele pacienților oferă o viziune primară extrem de relevantă, care nu poate fi obținută din fișele medicale sau din evaluări profesionale. Acestea permit considerarea senzațiilor, experiențelor și percepțiilor personale ale pacientului cu privire la calitatea asistenței medicale. Prin participarea la sondaje se poate îmbunătăți încrederea și satisfacția pacienților, ceea ce este esențial pentru confortul emoțional al acestora și pentru evoluția tratamentului. Feedback-ul pacienților poate identifica domeniile care necesită îmbunătățiri și poate contribui la implementarea schimbărilor orientate la o mai bună calitate a asistenței medicale.

Datele din sondajele efectuate în rândul pacienților pot fi utilizate de către staful administrativ al instituțiilor medicale pentru a lua unele decizii privind perfecționarea practicii, formarea personalului, creșterea nivelului de confort din spitale etc.

Prin urmare, scopul acestui studiu a fost investigarea percepțiilor pacienților cu privire la siguranța lor din cadrul spitalelor, identificând domeniile în

Tabelul 1.

Percepțiile pacienților despre siguranța lor în staționar

Nr.	Întrebări	Răspunsuri afirmative (%)
1.	Întotdeauna, înainte de a efectua proceduri medicale, lucrătorii medicali vă stabilesc identitatea după nume și prenume, precum și data nașterii?	83,1
2.	Cum evaluați comunicarea cu medicii și asistentele medicale? Se poate spune că este clar și convenabil?	90,8
3.	Lucrătorii medicali vă explică de ce vi se prescriu medicamente, cum vă vor ajuta și ce se poate întâmpla din cauza lor?	95,4
4.	Întotdeauna, înainte de o puncție pleurală sau orice altă procedură, medicul verifică locul viitoarei înțepături sau alte manipulări?	100
5.	Lucrătorii medicali se spală întotdeauna pe mâini și își pun mănuși pentru a nu transmite bacterii?	100
6.	Credeți că aici se face totul pentru a nu cădea și a nu fi rănit?	89,2
7.	Întotdeauna vi se cere opinia înainte de a efectua orice procedură medicală?	96,9
8.	Vi s-a explicat care sunt drepturile dvs. ca pacient când ați fost internat în spital?	95,4

care se pot aduce soluții de îmbunătățire a practicilor de siguranță a pacienților.

Material și metode.

Datele au fost colectate cu ajutorul unui sondaj efectuat în rândul a 75 de pacienți. Pentru realizarea acestui studiu, a fost elaborat un chestionar specializat pentru a evalua percepțiile pacienților cu privire la siguranța lor în staționar.

Chestionarul cuprinde 9 întrebări de tip închis, concentrate pe diverse aspecte legate de siguranță (tab. 1). Acesta a fost distribuit pacienților și a fost colectat într-o perioadă de 2 zile.

Răspunsurile au fost apoi înregistrate și analizate pentru a identifica modele și tendințe. Toate datele au fost supuse analizei folosind software de statistică, pentru a asigura validitatea și fiabilitatea rezultatelor. Este important de menționat că, în acest studiu, toți pacienții au participat voluntar și au fost informați, în prealabil, despre scopul și metodologia acestuia. Toate răspunsurile au rămas confidențiale și nu au fost asociate cu numele sau alte date de identificare ale respondenților. Acest studiu a fost realizat în conformitate cu principiile etice ale cercetării.

Rezultate și discuții.

Analiza răspunsurilor pacienților la întrebările adresate este redată în tabelul de mai jos și arată că nivelul de siguranță a pacienților din spitale este apreciat de către aceștia ca fiind satisfăcător. Analiza răspunsurilor la întrebările de tip închis a evidențiat următoarele rezultate cheie: majoritatea pacienților consideră că personalul medical le oferă condiții de siguranță și le monitorizează starea de sănătate; pacienții sunt în cea mai mare parte mulțumiți de standardele de igienă și de curățenie din spitale; majoritatea respondenților și-au exprimat încrederea în procedurile medicale și în măsurile întreprinse de siguranță.

Aceste rezultate indică faptul că unele măsuri orientate pentru asigurarea siguranței pacienților și standardele stabilite în spital sunt aplicate cu succes. Cu toate acestea, anumite domenii necesită atenție și posibile îmbunătățiri. Aceste domenii sunt prezentate detaliat mai jos și sunt analizate în vederea elaborării de măsuri și strategii concrete de îmbunătățire a siguranței pacienților în incinta spitalului.

Identificarea pacienților este esențială pentru siguranța pacienților în spital. Aceasta asigură fiecărui pacient îngrijiri, tratamentul și procedurile medicale corespunzătoare, eliminând potențialul de erori datorate identificării incorecte a pacienților.

Procesul de identificare a pacientului implică adesea verificarea mai multor elemente de identificare, cum ar fi numele, prenumele și data nașterii [26]. Unele instituții pot folosi, de asemenea, numere unice

de identificare sau chiar date biometrice pentru a confirma identitatea pacientului.

Identificarea corectă a pacientului asigură corespunderea fișelor medicale ale pacientului, inclusiv a anamnezei medicale, a rezultatelor de laborator și a diagnosticului [3]. Aceasta îi ajută pe medici să ia decizii argumentate privind tratamentul. În momentul în care personalul medical identifică cu exactitate un pacient, acesta denotă un respect față de viața și sănătatea pacientului [30]. Aceasta contribuie la îmbunătățirea relațiilor medic-pacient și sporește percepția generală a calității serviciilor de asistență medicală. Stabilirea corectă a identității pacienților ajută instituțiile medicale să respecte cerințele legale și reglementările privind modul de gestionare a informației despre pacienți și calitatea asistenței medicale [20].

La întrebarea: „Personalul medical întotdeauna vă verifică numele și data nașterii pentru a se asigura că sunteți pacientul potrivit?” 83,1% dintre respondenți au indicat că lucrătorii din domeniul sănătății verifică numele, prenumele și data nașterii pentru a se asigura că se adresează pacientului potrivit. Aceasta reflectă nivelul ridicat al standardelor de identificare a pacienților în practica medicală, ceea ce sugerează o atenție sporită acordată siguranței pacienților.

Din perspectiva pacienților, acest lucru poate crea un sentiment de încredere în ceea ce privește calitatea asistenței și al siguranței. Atunci când personalul medical respectă cu strictețe procedurile de identificare, pacienții se simt în siguranță. Acest lucru, la rândul său, poate duce la o îmbunătățire a relațiilor dintre pacienți și personalul medical, sporind încrederea și nivelul de confort al pacienților în ceea ce privește asistența medicală [35].

Totuși, merită menționat faptul că și cele 16,9% de răspunsuri negative sunt importante pentru analiză. Aceste cazuri pot indica deficiențe în procesul de identificare a pacienților, ceea ce ar putea duce la erori medicale. Aceasta, la rândul său, poate avea un impact negativ asupra percepției de siguranță a pacienților.

Prin urmare, este important ca personalul medical să depună eforturi pentru o respectare în proporție de 100% a procedurilor de identificare a pacienților pentru a maximiza siguranța pacienților și pentru a menține încrederea acestora în sistemul de sănătate.

Comunicarea eficientă între personalul medical și pacienți este esențială pentru siguranța pacienților în spital. Prin explicarea clară a diagnosticului, a tratamentului, a riscurilor și a așteptărilor, aceasta îi ajută pe pacienți să fie mai bine informați și să participe activ la îngrijirea proprie [11].

Pacienții au dreptul să cunoască și să înțeleagă diagnosticul, opțiunile de tratament și riscurile asociate

fiecărui diagnostic. O comunicare eficientă contribuie la asigurarea consimțământului informat, care este un aspect important al eticii și siguranței medicale [16]. Dacă pacienții cunosc pe deplin recomandările privind tratamentul și motivele pentru care acestea sunt importante, e mai probabil să le respecte, ceea ce va îmbunătăți rezultatele tratamentului și va preveni eventualele complicații [14]. Înțelegerea stării lor și a planului de tratament poate reduce anxietatea și stresul pacienților, îmbunătățind bunăstarea lor psihologică și satisfacția generală față de serviciile de sănătate.

În cazul erorilor medicale, o comunicare eficientă ajută personalul medical să fie sincer cu pacienții, să discute despre cele întâmplate și să propună măsuri pentru a remedia sau acorda compensațiile. Acest lucru sporește încrederea pacienților și reduce probabilitatea unei acțiuni în instanță.

Pacienții care sunt implicați activ în tratamentul propriu pot veni în suport la identificarea potențialelor probleme și la prevenirea erorilor. O comunicare eficientă cu personalul medical crește acest nivel de implicare și participare.

Astfel, comunicarea eficientă este esențială pentru creșterea siguranței pacienților și ar trebui să fie o prioritate pentru toți prestatorii de servicii medicale.

La întrebarea: „Cum ați evalua comunicarea cu medicii și asistentele. Puteți spune că este clară și confortabilă?” 90,8% dintre respondenți au apreciat comunicarea cu medicii și asistentele ca fiind clară și confortabilă. Este un indicator care relevă că personalul medical reușește să comunice cu succes cu pacienții, ceea ce este important pentru percepția generală a siguranței pacienților în spital.

O comunicare deschisă și confortabilă cu personalul medical poate îmbunătăți siguranța pacientului, deoarece oferă o înțelegere corectă a tratamentului, a procedurilor și a așteptărilor pacientului. Atunci când pacienții înțeleg pe deplin ceea ce se întâmplă pe durata tratamentului lor, ei pot fi mai activi și pot urma mai eficient indicațiile personalului medical. O comunicare clară vine în suport la consolidarea încrederii între pacient și personalul medical. Pacienții care se simt auziți și respectați pot avea mai mult confort și încredere în procesul de tratament. Pacienții care au experiențe pozitive cu personalul medical sunt susceptibili de a fi mai mulțumiți de îngrijirea pe care o primesc. Acest lucru poate duce la creșterea gradului de satisfacție a pacienților, ceea ce, la rândul său, poate îmbunătăți imaginea și performanțele instituției medicale [6].

În pofida caracterului general pozitiv al răspunsurilor, cele 9,2% de răspunsuri negative ne sugerează domeniile care necesită îmbunătățiri, cum ar fi perfecționarea abilităților de comunicare ale personalu-

lui medical, asigurarea interacțiunii mai eficiente cu pacienții sau explicarea mai clară a procedurilor medicale și a rezultatelor așteptate.

Tratamentul medicamentos eficient joacă un rol important în ceea ce privește siguranța pacienților din spital. Aceasta implică o serie de aspecte, de la prescrierea și dozarea corectă a medicamentelor, până la monitorizarea administrării acestora și monitorizarea efectelor negative.

Să enumerăm elementele principale ale acestor aspecte. Pentru ca un anumit pacient să urmeze medicamentul corect, este necesară identificarea corectă a pacientului și selectarea medicamentului potrivit, ținând cont de istoricul medical al pacientului, de starea de sănătate curentă și de alte medicamente care le administrează [32]. Pacienții trebuie să fie informați pe deplin cu privire la terapia lor medicamentoasă, inclusiv cu obiectivele tratamentului, rezultatele așteptate și posibilele efecte negative. Ei ar trebui instruiți despre modalitatea corectă de administrare a medicamentelor, inclusiv timpul de administrare, doza și pașii de urmat în cazul omiterii administrării unei doze. Personalul medical ar trebui să monitorizeze în mod regulat eficacitatea medicamentelor și posibilele efecte negative. Acest lucru permite, dacă este necesar, ajustarea în timp oportun al tratamentului. Medicamentele care au un potențial crescut de a provoca vătămări considerabile în cazul unor erori minime de prescriere și administrare, necesită o precauție specială și respectarea strictă a protocoalelor de siguranță ale spitalelor.

Erorile în terapia medicamentoasă pot avea consecințe grave, inclusiv efecte negative, tratament inefficient, apariția sau agravarea comorbidităților, pierderea încrederii în personalul și în sistemul medical și creșterea costurilor asociate îngrijirilor medicale. Este important de remarcat faptul că multe erori asociate terapiei medicamentoase pot fi prevenite prin proceduri adecvate, prin instruirea personalului și prin implicarea pacientului în luarea deciziilor vizavi de tratament. Combaterea erorilor în terapia medicamentoasă reprezintă un efort de colaborare între toate părțile interesate din sistemul de sănătate, inclusiv pacienți, personal medical, prestatorii de servicii medicale și organele de reglementare.

La întrebarea: „Personalul medical vă comunică de ce vi se prescriu anumite medicamente, cum vă vor ajuta și care sunt efectele lor?” 95,4% dintre respondenți au dat un răspuns afirmativ. Acest lucru indică un nivel crescut de informare a pacienților.

Dacă un pacient cunoaște la ce servește medicamentul prescris, acesta este mai motivat să îl ia conform recomandărilor, ceea ce sporește eficiența tratamentului. Conștientizarea de către pacient a posibilelor efecte adverse îmbunătățește capacitatea paci-

entului de a le cunoaște și de a le raporta în timp oportun, ceea ce permite ajustarea rapidă a tratamentului și reducerea la minimum a riscurilor [2]. Un pacient informat este un participant activ în procesul decizional referitor la tratament. Acest lucru îi crește nivelul de încredere și percepția de siguranță. Deschiderea și informarea din partea medicului sporesc înțelegerea și încrederea reciprocă între pacient și medic, care este considerată un factor important pentru siguranța pacientului.

Trebuie însă să acordăm atenție și celor 4,6% care au dat un răspuns negativ la această întrebare. Acest lucru poate indica probleme de comunicare sau informații insuficiente furnizate pacienților. Formarea prin conștientizare a personalului medical în ceea ce privește comunicarea și furnizarea de informații poate contribui la rezolvarea acestei probleme și la îmbunătățirea percepției generale a pacienților cu privire la siguranță.

Siguranța chirurgicală este o componentă importantă a gradului general de siguranță a pacienților în spital și cuprinde o gamă largă de protocoale și proceduri elaborate pentru a minimiza riscurile și a îmbunătăți rezultatele chirurgicale [34].

În continuare sunt prezentate câteva considerații de siguranță chirurgicală care se aplică puncției pleurale, o manoperă chirurgicală minim invazivă. Înainte de a efectua procedura, medicul trebuie să se asigure că pacientul corespunzător este pregătit pentru procedura respectivă. Aceasta include verificarea numelui pacientului, a datei de naștere și a altor informații, precum și marcarea și verificarea locului de puncție [28].

Pacientul trebuie să fie informat pe deplin cu privire la procedură, inclusiv cu privire la obiectivele, riscurile, posibilele complicații și alternativele acesteia. Acest lucru îi permite pacientului să ia o decizie conștientă cu privire la tratamentul său.

Medicul care efectuează puncția pleurală ar trebui să fie instruit pentru procedura respectivă și să aibă competențele și cunoștințele necesare. Aceasta include cunoașterea anatomiei, utilizarea unei tehnici corecte precum și aptitudini de gestionare a eventualelor complicații.

Toate instrumentele și echipamentele utilizate în timpul puncției trebuie să fie sterilizate pentru a preveni posibila asociere a infecției.

După puncție, pacientul urmează să fie monitorizat cu atenție o perioadă de timp pentru a depista eventualele complicații. Toate aceste măsuri, fiind aplicate împreună, contribuie în mod semnificativ la îmbunătățirea siguranței procedurilor chirurgicale și la reducerea riscurilor de complicații pentru pacient.

La întrebarea „Medicul întotdeauna verifică zona viitoare a puncției sau a unei alte intervenții de manipula-

re înainte de puncție pleurală sau de o altă procedură?” 100% dintre respondenți au dat un răspuns afirmativ.

Acest lucru reflectă nivelul ridicat de siguranță a intervențiilor chirurgicale, inclusiv a celor minim invazive, indică respectarea strictă a regulii: „*pacientul potrivit, intervenția potrivită în locul potrivit*”.

Evaluarea și marcarea corectă a locului procedurii sunt măsuri importante de precauție care contribuie la prevenirea erorilor chirurgicale. Verificarea locului procedurii permite, de asemenea, implicarea pacientului în proces, îmbunătățind gradul de înțelegere a procedurii și încrederea în personalul medical [19]. În același timp, trebuie accentuat faptul că importanța verificării locului procedurii nu trebuie să substituie și alte măsuri importante de siguranță, cum ar fi procedurile de igienă și de dezinfectare, înțelegerea stării medicale a pacientului și utilizarea unor tehnici și echipamente corecte.

Menținerea siguranței chirurgicale necesită un efort de colaborare între diferite niveluri ale instituției medicale și responsabilitatea individuală a fiecărui participant la proces [18].

Controlul infecțiilor în spital joacă un rol esențial în realizarea siguranței pacienților prin prevenirea răspândirii infecțiilor și reducerea riscului de infecții asociate asistenței medicale [15].

Infecțiile se pot răspândi rapid în cadrul spitalelor din cauza numărului mare de persoane, inclusiv pacienți, personal medical și vizitatori, care sunt în contact direct unii cu alții. De asemenea, mulți pacienți internați au un sistem imunitar slăbit din cauza afecțiunilor sau a tratamentului, ceea ce îi face în mod special vulnerabili la infecții [25].

Într-o instituție de asistență medicală spitalicească există numeroase strategii și protocoale de control al infecțiilor. Cele mai simple și mai eficiente sunt igiena corespunzătoare a mâinilor și utilizarea echipamentului individual de protecție. Utilizarea antisepticelor și a dezinfectanților pentru curățarea și sterilizarea suprafețelor și a instrumentelor este, de asemenea, esențială. La fel de importantă este asigurarea unei ventilații adecvate și izolarea pacienților care suferă de boli contagioase.

Cu toate acestea, cel mai important în controlul infecțiilor este crearea unui concept de siguranță care să recunoască relevanța și necesitatea acestor măsuri [24]. Toți actorii din domeniul sănătății, de la administrație la personal medical, trebuie să fie implicați în această concepție și să fie instruiți în practicile de prevenire și controlul infecțiilor [10].

La întrebarea: „Întotdeauna lucrătorii din domeniul sănătății își spală mâinile și poartă mănuși pentru a evita transmiterea bacteriilor?” 98% dintre respondenți au răspuns afirmativ.

Astfel, acest lucru poate indica, în primul rând, o cultură a siguranței în spital, în care sunt respectate cu strictețe principiile de igienă a mâinilor și de utilizare a mânușilor. De asemenea, personalul medical recunoaște importanța acestor măsuri în prevenirea răspândirii infecțiilor. În al doilea rând, datele obținute pot sugera că pacienții prețuiesc siguranța lor și monitorizează în permanență personalul medical. Atenția lor la acțiunile personalului medical poate crește nivelul de respectare a protocoalelor privind controlul infecțiilor. În al treilea rând, datele pot indica despre eficacitatea formării și conștientizării în ceea ce privește procedurile și măsurile de control al infecțiilor în rândul personalului medical.

Cu toate acestea, este de reținut faptul că, în ciuda ratei ridicate de respectare a măsurilor de igienă și de dezinfecție, orice abatere de la reguli poate reprezenta un risc pentru pacienți. Prin urmare, unitatea sanitară ar trebui să depună eforturi pentru a ajunge la o rată la 100% a respectării protocoalelor de igienă și de control al infecțiilor. Acest lucru ar trebui să includă formarea și actualizarea periodică a nivelului de cunoaștere a personalului, promovarea unei culturi ai siguranței și implicarea activă a pacienților în monitorizarea respectării acestor măsuri.

Prin urmare, controlul infecțiilor în spital nu este doar o problemă de gestionare a riscurilor și de respectare a reglementărilor, ci și respectarea drepturilor pacienților. Pacienții au dreptul să se aștepte ca personalul medical să ia toate măsurile necesare pentru a le oferi siguranță.

Căderile pacienților reprezintă o problemă semnificativă referitoare la siguranța pacienților în spital. Aceste incidente pot avea ca rezultat o varietate de leziuni, inclusiv fracturi, comoții și contuzii, care pot afecta grav sănătatea pacienților și pot mări timpul petrecut de aceștia în spital [29].

În contextul siguranței pacienților, există diverse măsuri de prevenire a căderilor în spitale. De exemplu, toți pacienții ar trebui să aibă o evaluare inițială a riscului de cădere la internare în spital și evaluări periodice ulterioare. Acest lucru va ajuta la identificarea pacienților care sunt expuși riscului și va permite elaborarea unor măsuri individuale pentru siguranța acestora. Spitalele ar trebui să ofere un mediu sigur prin reducerea la minim a obstacolelor potențiale care ar putea provoca o cădere. Aceasta include asigurarea unui iluminat bun, instalarea de mânere și balustrade în grupuri sanitare și dușuri, asigurarea utilizării corespunzătoare a paturilor mobile și a scaunelor cu rotile. Toți lucrătorii din domeniul sănătății ar trebui să fie instruiți cu privire la principiile siguranței pacienților, inclusiv cu privire la tehnicile de prevenire a căderilor [9]. Pacienții și familiile acestora ar tre-

bui să fie informați cu privire la riscurile de cădere și la modul în care acestea pot fi prevenite. Acest lucru poate include instruirii cu privire la modalitățile de deplasare în condiții de siguranță și utilizarea echipamentului medical. În unele cazuri, poate fi utilă recurgerea la tehnologii moderne, cum ar fi senzorii de mișcare care se declanșează atunci când un pacient încearcă să se ridice în picioare fără ajutor.

Este necesar să ne reamintim că, în ciuda acestor măsuri, nu toate căderile pot fi prevenite. Este important în continuare de monitorizat și de analizat căderile pentru a îmbunătăți continuu siguranța pacienților.

La întrebarea: „Considerați că în spital se face totul pentru a preveni eventualele căderi și vătămări?” 89,2% dintre respondenți au dat un răspuns afirmativ.

Acest lucru indică un nivel ridicat de încredere a pacienților în personalul medical și în instituție în ansamblu. Pacienții care se simt în siguranță tind să aibă scoruri de satisfacție mai mari.

Cu toate acestea, acest indicator necesită, de asemenea, o analiză suplimentară. Este important însă de reținut că aceste statistici pot reflecta nu numai eforturile reale ale personalului medical de a preveni căderile și vătămarile, ci și percepția pacienților cu privire la aceste eforturi. În unele cazuri, este posibil ca pacienții să exagereze evaluarea siguranței din cauza lipsei de informații despre riscuri sau din cauza fricii de a-și exprima nemulțumirea.

De asemenea, este important să se acorde atenție celor 10,8% dintre pacienți care au dat un răspuns negativ atunci când au fost întrebați despre măsurile de prevenire a căderilor în spital. Opinia acestora poate indica potențiale probleme de siguranță, iar feedback-ul lor trebuie analizat detaliat. În plus, este posibil ca acești pacienți să aibă nevoie de suport suplimentar sau de anumite informații suplimentare cu privire la măsurile de siguranță în vigoare.

În concluzie, percepția pacienților cu privire la siguranța lor este esențială pentru punerea în aplicare cu succes a măsurilor de prevenire a căderilor și a leziunilor cauzate de acestea, deoarece ele promovează participarea activă a pacienților la îngrijirea proprie și reduce riscul de incidente.

Consimțământul informat este un aspect important al siguranței pacienților în mediul spitalicesc. Acesta este procesul prin care un medic oferă pacientului informații despre o intervenție medicală preconizată, inclusiv obiectivele acesteia, riscurile și beneficiile potențiale și alternativele posibile, astfel încât pacientul să poată lua o decizie conștientă cu privire la tratamentul propriu [1].

Pentru a-și da consimțământul informat, pacientul trebuie să înțeleagă pe deplin ceea ce i se oferă, riscurile și beneficiile asociate intervenției și alterna-

tivele disponibile. Acest lucru îi ajută pe pacienți să evite consecințele nedorite și contribuie la sporirea siguranței lor. Consimțământul informat asigură, de asemenea, că pacienții pot lua decizii pe baza preferințelor lor, nu doar pe baza recomandărilor medicului. Acest lucru consolidează principiile autonomiei pacientului și respectarea drepturilor pacientului [12]. Consimțământul informat le permite pacienților să participe activ la procesul de luare a deciziilor privind sănătatea lor. Acesta crește probabilitatea ca pacienții să urmeze recomandările medicului și îmbunătățește rezultatele generale asupra sănătății. Consimțământul informat servește drept mijloc de apărare atât pentru pacienți, cât și pentru medici în cazul unor litigii.

Merită de menționat faptul că există situații în care consimțământul informat poate să nu fie aplicabil sau poate fi limitat, cum ar fi când pacientul este incapabil să ia decizii (din cauza unei tulburări de conștiință, a unei boli mintale etc.), în situații de tratament de urgență sau atunci când informarea cu privire la riscuri poate avea ca rezultat un prejudiciu disproporționat pentru pacient.

La întrebarea: „Întotdeauna vi se solicită consimțământul înainte de efectuarea oricărei proceduri medicale?” 96,9% dintre persoanele intervievate au răspuns afirmativ.

În primul rând, acest rezultat poate indica un nivel ridicat de respectare a independenței pacientului din partea personalului medical. Majoritatea pacienților simt că sunt implicați în deciziile privind sănătatea lor și că opiniile proprii sunt luate în calcul. În al doilea rând, poate indica o încredere sporită în personalul medical. Atunci când pacienților li se oferă posibilitatea de a-și da consimțământul pentru procedurile medicale, acest lucru contribuie la consolidarea încrederii în cadrele medicale. Aceasta poate îmbunătăți siguranța generală a pacienților, deoarece este mai probabil ca pacienții care au încredere în medicii lor să urmeze recomandările acestora și să comunice în mod deschis cu privire la orice probleme sau îngrijorări. În al treilea rând, poate indica faptul că pacienții sunt informați în mod eficient cu privire la intervenția care urmează, la riscurile și beneficiile potențiale ale acesteia și la alternativele existente.

3,1% dintre pacienți au raportat că nu li s-a cerut întotdeauna acordul înainte de a efectua proceduri medicale, ceea ce poate indica posibile încălcări în comunicare. În acest sens, este important să ne asigurăm că toți pacienții, inclusiv cei care pot avea dificultăți în comunicarea sau înțelegerea informațiilor (de exemplu, din cauza unei bariere lingvistice, deficiențe de memorie sau retard mintal), primesc atenția și sprijinul adecvat.

Conștientizarea drepturilor este un element-cheie în menținerea și îmbunătățirea siguranței pacienților în spital. Această practică nu numai că demonstrează respectul pentru independența pacientului, dar ajută și la crearea unui dialog transparent și deschis între pacient și personal medical, care poate contribui la o asistență mai eficientă și la o mai bună înțelegere a procesului de tratament [4].

Conștientizarea drepturilor pacienților este importantă pentru a asigura participarea activă la luarea deciziilor privind sănătatea lor [7]. Pacienții care sunt conștienți de drepturile lor pot asigura o interacțiune mai deplină cu personalul medical, pot participa la discuții despre opțiunile de tratament și își pot exprima în mod corespunzător preocupările referitoare la siguranță, ceea ce poate contribui în cele din urmă la calitatea și eficacitatea îngrijirii [21].

Pornind de la percepția generală a siguranței, informarea pacienților cu privire la drepturile lor poate crește încrederea lor în personalul medical și în întreaga organizație de asistență medicală. Atunci când pacienții își dau seama că drepturile lor sunt respectate și că sunt incluși în procesul decizional, aceștia tind să se simtă mai confortabil și mai siguri [8].

La întrebarea: „Când ați fost internat în spital, vi s-au explicat drepturile dumneavoastră ca pacient?” 95,4% dintre respondenți au răspuns afirmativ.

Acest lucru ne poate indica faptul că majoritatea pacienților sunt informați cu privire la drepturile lor. O astfel de măsură este importantă, deoarece înțelegerea drepturilor lor poate facilita participarea mai bună a pacienților în luarea deciziilor privind sănătatea proprie, oferind astfel o îngrijire mai sigură și mai eficientă. De asemenea, aceasta poate indica faptul că spitalul respectă drepturile pacienților și depune eforturi pentru a se asigura că pacienții sunt conștienți de drepturile lor. Practica menționată poate crește nivelul de încredere pe care pacienții o au în personalul medical și în întreaga instituție medicală. Este important de reținut că răspunsurile pozitive la această întrebare nu înseamnă neapărat că toți pacienții înțeleg pe deplin drepturile lor.

Deși majoritatea pacienților au declarat că li s-au explicat drepturile lor, este important să se acorde atenție celor (4,6%) care au indicat contrariul. Fiecare pacient care raportează că nu a fost informat cu privire la drepturile sale semnalează un potențial loc care necesită anumite îmbunătățiri în ceea ce privește practica și siguranța generală a pacienților din spital.

Rezumând rezultatele sondajului, se poate concluziona că majoritatea pacienților din spital apreciază foarte bine serviciile medicale furnizate, ceea ce indică profesionalismul și eficiența personalului medical.

Cu toate acestea, anumite domenii, cum ar fi verificarea identității pacienților și prevenirea căderilor, necesită o atenție suplimentară. Eforturile depuse în aceste domenii pot crește și mai mult satisfacția pacienților prin asigurarea condițiilor mai sigure și mai confortabile de spitalizare.

Concluzii

Sondajul efectuat în rândul pacienților spitalizați a arătat că majoritatea au o percepție pozitivă a propriei lor siguranțe în spital.

Nivelul ridicat al încrederii pacienților în siguranța lor reflectă eficacitatea măsurilor întreprinse în materie de siguranță și atitudinea responsabilă a personalului medical.

Siguranța pacienților pe durata spitalizării este o dovadă a măsurilor bine puse la punct de către instituția medicală pentru a monitoriza potențialele riscuri medicale (identificarea greșită a pacientului și a locului intervenției chirurgicale, căderilor, infecțiilor asociate asistenței medicale etc.).

Nivelul ridicat de încredere a pacienților în personalul medical subliniază importanța unei comunicări eficiente, care trebuie să fie atentă, bazată pe respect, transparentă și suport. O astfel de comunicare, însoțită de consimțământ informat al pacientului, joacă un rol esențial în crearea unui mediu sigur și confortabil pentru pacienți.

Rezultatele sondajului evidențiază importanța implicării active a pacienților în acordarea de asistență medicală sigură, eficientă, potrivită și axată pe pacient.

Rezultatele sondajului pot motiva instituțiile să lucreze asupra punctelor slabe și pot constitui o sursă utilă pentru analiza și îmbunătățirea standardelor de practică medicală.

Sondajul poate fi un instrument important pentru profesioniștii din domeniul medical responsabili de controlul calității și siguranței activităților medicale, pentru legiuitorii și avocații care se ocupă de drepturile pacienților și de dezvoltarea dreptului medical.

Bibliografie

- Beauchamp T.L., Childress J.F. *Principles of biomedical ethics*. 7th ed. New York: Oxford University Press; 2013.
- Brown M.T., Bussell J. *Medication Adherence: WHO Cares?* Mayo Clinic Proceedings. 2011;86(4):304-314.
- Chhanabhai P., Holt A. *Consumers are ready to accept the transition to online and electronic records if they can be assured of the security measures*. MedGenMed Medscape General Medicine, 2007, 9(1), 8.
- Doherty C., Stavropoulou C. *Patients' willingness and ability to participate actively in the reduction of clinical errors: a systematic literature review*. Soc Sci Med. 2012;75(2):257-63.
- Donabedian A. *The quality of care: How can it be assessed?* JAMA. 1988;260(12):1743-1748.
- Doyle C., Lennox L., Bell D. *A systematic review of evidence on the links between patient experience and clinical safety and effectiveness*. BMJ Open. 2013;3: e001570.
- Faden R.R., Beauchamp T.L., Kass N.E. *Informed consent, comparative effectiveness, and learning health care*. N Engl J Med. 2014;370(8):766-8.
- Fiscella K., Meldrum S., Franks P. et al. *Patient trust: is it related to patient-centered behavior of primary care physicians?* Med Care. 2004;42(11):1049-55.
- Franke T., Sims-Gould J., McKay H., Milosavljevic S., Feldman F. *It's almost like banking a cheque: The experience of older adults pre-and post-knee or hip surgery*. BMC Geriatr. 2019;19(1):43.
- Frankel A., Haraden C., Federico F., Lenoci-Edwards J.A. *Framework for Safe, Reliable, and Effective Care*. White Paper. Institute for Healthcare Improvement and Safe & Reliable Healthcare; 2017.
- Ghid privind aplicarea procedurii de comunicare și consiliere a pacienților. MSMPS al RM. Chișinău, 2018. 39 p. <http://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2020/06/GHID-privind-aplicarea-procedurii-de-comunicare-%C8%99i-consiliere-a-pacien%C8%9Bilor.pdf>
- Gillon R. *Medical ethics: four principles plus attention to scope*. BMJ. 1994;309(6948):184.
- Giordano L.A., Elliott M.N., Goldstein E., Lehrman W.G., Spencer P.A. *Development, implementation, and public reporting of the HCAHPS survey*. Medical Care Research and Review. 2010;67(1):27-37.
- Glanz, K., Rimer, B. and Viswanath, K. (2008) *Health Behaviour and Health Education: Theory, Research, and Practice*. 4th Edition, Jossey-Bass, San Francisco.
- Harbarth S., Sax H., Gastmeier P. *The preventable proportion of nosocomial infections: an overview of published reports*. Journal of Hospital Infection. 2003;54(4):258-266.
- Informed consent. Guidance for Applicants. Ethical Review in FP7. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2013 https://ec.europa.eu/research/participants/data/ref/fp7/89807/informed-consent_en.pdf
- Kohn L.T., Corrigan J.M., Donaldson M.S. *To err is human: building a safer health system*. National Academies Press; 2000.
- Makary M.A., Sexton J.B., Freischlag J.A., Millman E.A., Pryor D., Holzmüller C., Pronovost P.J. *Operating room briefings and wrong-site surgery*. J Am Coll Surg. 2007;204(2):236-243. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2006.10.018
- O'Connor T., Papanikolaou V., Keogh I. *Safe surgery: how accurate are we really in identifying the correct site and patient for surgery?* Surgeon. 2011;9(6):322-326. doi: 10.1016/j.surge.2011.02.002
- Patient Identification and Matching Final Report. Office of the National Coordinator for Health Information Technology, 2014. 92 p. https://www.healthit.gov/sites/default/files/patient_identification_matching_final_report.pdf

21. Pelzang R. *Time to learn: understanding patient-centered care*. Br J Nurs. 2010;19(14):912-7.
22. Pirmohamed M., James S., Meakin S. et al. *Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients*. BMJ. 2004;329(7456):15–19.
23. Rathert C., Wyrwich M.D., Boren S.A. *Patient-centered care and outcomes: a systematic review of the literature*. Med Care Res Rev. 2013;70(4):351-379.
24. Saint S., Kowalski C.P., Banaszak-Holl J., Forman J., Damschroder L., Krein S.L. *The importance of leadership in preventing healthcare-associated infection: results of a multisite qualitative study*. Infection Control & Hospital Epidemiology. 2010;31(9):901-907.
25. Sax H., Allegranzi B., Uckay I., Larson E., Boyce J., Pittet D. *My five moments for hand hygiene': a user-centred design approach to understand, train, monitor and report hand hygiene*. Journal of Hospital Infection. 2007;67(1):9-21.
26. Sehulster L., Chinn R.Y. *Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC)*. MMWR Recommendations and Reports, 2003;52(RR-10), 1-42.
27. Seval Akgün, Al-Assaf. *Healthcare Accreditation Handbook: A practical Guide*. 2nd Edition. 2009. 382 s. https://www.dca.org.sa/downloads/dca/quality_gate/04_E-Library/Healthcare%20Quality/Healthcare%20Accreditation.pdf
28. Stahel P.F., Sabel A.L, Victoroff M.S. et al. *Wrong-site and wrong-patient procedures in the universal protocol era: analysis of a prospective database of physician self-reported occurrences*. Arch Surg. 2010;145(10):978–984.
29. Tinetti M.E., Williams C.S. *Falls, injuries due to falls, and the risk of admission to a nursing home*. N Engl J Med. 1997;337(18):1279-84.
30. Tjia J., Mazor K.M., Field T., Meterko V., Spenard A., Gurwitz J.H. *Nurse-physician communication in the long-term care setting: perceived barriers and impact on patient safety*. Journal of Patient Safety, 2009;5(3), 145-152.
31. Vincent C., Burnett S., Carthey J. *Safety measurement and monitoring in healthcare: a framework to guide clinical teams and healthcare organisations in maintaining safety*. BMJ quality & safety. 2014;23(8):670-7.
32. Vincent C., Davis R. *Patients and families as safety experts*. CMAJ. 2012;184(1):15-16.
33. World Health Organization. *Patient safety*. <https://www.who.int/health-topics/patient-safety>
34. World Health Organization. *WHO Guidelines for Safe Surgery 2009: Safe Surgery Saves Lives*. Geneva: World Health Organization; 2009
35. Писаренко К. *Правовая оценка безопасности пациента в контексте проблемы его идентификации*. In : Știință, educație, cultură, Ed. 1, 21 octombrie 2022, Chisinau. Comrat : Universitatea de Stat din Comrat, 2023, Vol. 1, pp. 701-706.

CZU: 616-002.5-082.3

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.03>

PROBLEMA ADERENȚEI LA TRATAMENT A PACIENȚILOR CU TUBERCULOZĂ: CAUZE ȘI SOLUȚII

Serghei PISARENCO, dr. hab. în șt. med., conf. univer.,

Mihaela MANEA, ftiziopneumolog, m.m.s.p.,

Ana DONICA, ftiziopneumolog, m.m.s.p.,

Sergiu CIOBANU, ftiziopneumolog,

Diana BOTNARU, ftiziopneumolog

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

e-mail: serghei.pisarenco@gmail.com

Rezumat.

Această cercetare abordează problema aderenței la tratament a pacienților cu tuberculoză. Autorii au realizat o analiză complexă a cauzelor acestui fenomen și au propus o serie de soluții pentru a-l depăși. Studiul se bazează pe sintetizarea experienței proprii a autorilor, analiza sondajelor adresate pacienților și medicilor, precum și studiul surselor din diverse baze de citare științifică. S-a ajuns la concluzia că aderența scăzută la tratament a pacienților cu tuberculoză reprezintă o problemă serioasă, care necesită o abordare complexă și implicarea activă a tuturor părților vizate. Rezultatele lucrării pot fi utile ftiziopneumologilor, specialiștilor în domeniul sănătății, reprezentanților guvernamentali și organizațiilor non-guvernamentale care se ocupă de problema tuberculozei.

Cuvinte cheie: bolnavi de tuberculoză, aderență insuficientă la tratament, cauze și soluții.

Summary. The problem of insufficient adherence of tuberculosis patients to treatment: causes and solutions.

This research is dedicated to the problem of insufficient adherence of tuberculosis patients to treatment. The authors conducted a comprehensive analysis of the reasons behind this phenomenon and proposed a number of solutions to overcome it. The research is based on synthesizing the authors' own experience, analyzing surveys of patients and doctors, as well as studying sources from various scientific citation databases. The conclusion is drawn that the insufficient adherence of tuberculosis patients to treatment is a serious problem that requires a comprehensive approach and active involvement of all parties. The findings of this work can be useful for phthisiologists, healthcare specialists, government representatives, and NGOs involved in tuberculosis issues.

Keywords: tuberculosis patients, insufficient adherence to treatment, causes and solutions.

Резюме. Проблема недостаточной приверженности больных туберкулезом к лечению: причины и решения.

Данное исследование посвящено проблеме недостаточной приверженности больных туберкулезом к лечению. Авторы провели комплексный анализ причин этого явления и предложили ряд решений для его преодоления. Исследование базируется на обобщении собственного опыта авторов, анализе опросов пациентов и врачей, а также изучении источников из различных баз научного цитирования. Сделан вывод о том, что недостаточная приверженность больных туберкулезом к лечению является серьезной проблемой, требующей комплексного подхода и активного участия всех сторон. Результаты работы могут быть полезны для фтизиопневмологов, специалистов в области здравоохранения, представителей государственных и НПО, занимающихся проблематикой туберкулеза.

Ключевые слова: больные туберкулезом, недостаточная приверженность лечению, причины и решения.

Introducere.

În Republica Moldova, tuberculoza reprezintă una dintre problemele prioritare de sănătate publică, iar prevenirea și controlul acesteia constituie obiective strategice de interes național. Totodată, țara noastră se află printre cele 40 de țări cu o povară înaltă a tuberculozei multidrogrezistente din lume [1, 8].

Prevalența prin tuberculoză în anul 2021 a fost de 1933 de cazuri, în creștere față de anul 2020 – 1816 cazuri. Incidența globală prin tuberculoză în anul 2021 a

constituit 66,8 la 100.000 populație (anul 2020 – 54,0 la 100.000 populație). Mortalitatea prin tuberculoză în anul 2021 a constituit 6,6 la 100.000 populație (în anul 2020 – 4,8 la 100.000 populație) [1].

Rata de succes a tratamentului TB sensibilă pentru cohorta anului 2017 este de 82,2% (903 din 1099 cazuri), comparativ cu cohorta 2015 – 82,2% (1032 din 1255 cazuri). Rata succesului tratamentului TB MDR cazuri noi pentru cohorta anului 2016 – 68,6% (302 din 440 cazuri), comparativ cu cohorta anului 2015 – 66,7% (269 din 403 cazuri noi) [27].

Una dintre problemele-cheie care afectează eficacitatea controlului acestei boli este aderența scăzută a pacienților la tratament. Acest fenomen pune în pericol nu numai viața și sănătatea pacienților individuali, ci și sănătatea publică în general, crescând riscul răspândirii infecției și dezvoltarea formelor rezistente la medicamente ale bolii.

Având în vedere faptul că tuberculoza este o boală vindecabilă, este esențial ca echipa implicată în managementul cazului să lucreze profesionist și să asigure condițiile necesare pentru a menține aderența la tratament, de la etapa evaluării și diagnosticării, până la vindecare [21].

Scop.

Studierea cauzelor aderenței scăzute la tratament a pacienților cu tuberculoză și propunerea soluțiilor pentru îmbunătățirea situației.

Material și metode.

Pentru atingerea scopului studiului, au fost utilizate următoarele metode: sintetizarea experienței proprii, analiza rezultatelor sondajelor adresate pacienților și medicilor, studiarea surselor selectate în bazele de citare științifică PubMed, Google Scholar, Web of Science, eLibrary, precum și analiza strategiilor și abordărilor de tratament în contextul studiat.

Rezultate și discuții.

Aderența la tratament a fost definită de Organizația Mondială a Sănătății drept măsura în care comportamentul unei persoane în ceea ce privește administrarea medicamentelor, urmărirea unei diete, instituirea unor schimbări ale stilului de viață, corespunde recomandărilor oferite de personalul medical. Aderența la tratament este importantă pentru prevenirea progresiei bolii și prevenirea apariției complicațiilor și invers aderența scăzută este cauza numărul 1 de eșec terapeutic.

Încă din cele mai vechi timpuri, de la părintele medicinei, Hippocrates, s-a observat că pentru evoluția favorabilă a sănătății pacientului, primul pas este respectarea tratamentului prescris de medic. În anul 1882, pentru prima dată în medicina modernă Robert Koch a afirmat că pacienții cu tuberculoză sunt non-complianți, „vicioși, epuizați, neglijenți și/sau iresponsabili” [28]. De atunci, lucrurile au evoluat foarte mult, în prezent, fiind recunoscut faptul că pacienții au nevoie să fie sprijiniți, nu învinovați [16].

Cu atât mai mult și în prezent, în pofida numărului tot mai mare de afecțiuni pentru care există medicație de ultimă oră din ce în ce mai eficientă, problema nerespectării tratamentului prescris este încă de maximă actualitate.

În anul 1995, Consiliul Național American pentru Educarea și Informarea Pacienților (NCPIE) a pro-

pus noțiunea „aderența” fiind „urmarea tratamentului medicamentos elaborat și convenit de către pacient și medic” [9]. Acest termen a fost adoptat preponderent în domeniul psihologiei și științelor sociale [9, 13].

Mai mult decât atât, „aderența” subliniază că adoptarea recomandării, sau nu, depinde de decizia pacienților [9, 13]. Helvi Kyngäs și colab. a susținut că termenul de „aderare” oferă o responsabilitate mai mare pentru un medic, în scopul de a construi o interacțiune de încredere între doctor și pacient [15].

Aderența scăzută la tratament reprezintă un obstacol major în menținerea sănătății și poate duce la o serie de momente neplăcute sau consecințe negative, cum ar fi: rezistența la medicamente, costuri mai mari, stigmatizare și discriminare, risc crescut de morbiditate și mortalitate, revenirea sau agravarea simptomelor etc.

Toate aceste aspecte subliniază importanța aderenței la tratament și necesitatea de a aborda problemele care pot împiedica pacienții să urmeze recomandările medicilor.

În managementul tuberculozei, este recunoscut faptul că vindecarea nu poate fi posibilă fără existența unei cooperări între pacient și profesioniștii din domeniul sănătății. Singura modalitate prin care se pot obține rezultate acceptabile la tratamentul antituberculos este reducerea numărului de pacienți care întrerup tratamentul.

Rezultatele amplei cercetări a problemei, au confirmat existența mai multor cauze care pot influența aderența la tratament a pacienților cu tuberculoză, printre principalele dintre acestea evidențiindu-se următoarele [7, 9, 11-26]:

Lipsa informațiilor și a cunoștințelor despre tuberculoză printre pacienți. Lipsa informațiilor și a cunoștințelor despre tuberculoză printre pacienți reprezintă o problemă semnificativă, care poate afecta grav gestionarea bolii și rezultatele tratamentului.

Teamă de stigmatizare și discriminare. Pacienții cu tuberculoză se confruntă frecvent cu o atitudine negativă și stigmatizare din partea societății. Această situație poate genera o teamă intensă de stigmatizare și discriminare, care poate afecta în mod semnificativ capacitatea pacienților de a urma un tratament adecvat și de a beneficia de îngrijire medicală necesară. Stigmatizarea și discriminarea pot lua diferite forme, precum evitarea interacțiunii sociale, marginalizarea sau chiar violența verbală sau fizică. Persoanele afectate de tuberculoză pot fi considerate o sursă de infecție sau pot fi asociate cu stereotipuri și prejudecăți negative. Această atitudine poate duce la anxietate, frică și evitarea căutării de asistență medicală, iar în unele cazuri, pacienții chiar pot refuza să admită că sunt bolnavi sau să urmeze un tratament adecvat.

Teama de stigmatizare și discriminare pot avea consecințe grave asupra sănătății pacienților și asupra controlului tuberculozei în comunitate. Refuzul tratamentului și lipsa accesului la servicii medicale pot duce la agravarea bolii, la complicații și la creșterea riscului de răspândire a infecției.

Comportament antisocial și pierderea capacității de a evalua critic propria stare de sănătate. Unii pacienți cu tuberculoză manifestă un comportament antisocial și refuză să recunoască faptul că sunt bolnavi și să urmeze un tratament adecvat. Această situație este îngrijorătoare deoarece afectează grav gestionarea bolii și poate duce la complicații și răspândirea infecției în comunitate. Comportamentul antisocial se manifestă prin respingerea normelor și regulilor sociale, inclusiv a celor referitoare la îngrijirea sănătății. Acești pacienți pot nega prezența simptomelor sau refuză să accepte diagnosticul și necesitatea unui tratament medical adecvat. De asemenea, pot adopta un comportament agresiv sau se pot izola social, evitând contactul cu personalul medical sau cu alte persoane care încearcă să le ofere sprijin. În același timp, acești pacienți pierd capacitatea de a evalua critic propria stare de sănătate. Ei pot minimiza gravitatea bolii, subestimând impactul negativ asupra sănătății și ignorând potențialele consecințe grave ale nerespectării tratamentului. De asemenea, pot fi incapabili să înțeleagă sau să aprecieze importanța unui tratament complet și să nu conștientizeze riscul pe care îl reprezintă pentru ei înșiși și pentru ceilalți.

Susținere materială și protecție socială insuficientă. Pacienții cu tuberculoză se confruntă adesea cu dificultăți financiare și cu lipsa unui sprijin adecvat din partea sistemului de protecție socială. Această situație are un impact negativ asupra capacității pacienților de a respecta recomandările medicale și de a îndeplini prescripțiile medicale necesare pentru tratarea tuberculozei. Lipsa sprijinului material poate afecta pacienții în mai multe moduri. Aceasta poate duce la întârzieri în începerea tratamentului sau la întreruperi în timpul terapiei, ceea ce poate agrava boala și poate contribui la apariția formelor rezistente la tratament. În plus, pacienții cu tuberculoză pot avea dificultăți în a face față cheltuielilor de transport pentru a ajunge la clinici sau pentru a participa la sesiuni de tratament sau de consiliere. Lipsa accesului la transport adecvat poate fi un obstacol major în asigurarea unei îngrijiri medicale constante și la timp. De asemenea, protecția socială insuficientă poate afecta pacienții cu tuberculoză. Lipsa de suport financiar și de ajutor social poate duce la dificultăți în satisfacerea nevoilor de bază, cum ar fi alimentația adecvată și un loc de trai sigur și sănătos. Aceste condiții precare pot afecta în mod negativ răspunsul la tratament și recuperarea pacienților.

Efecte secundare ale medicamentelor și durata tratamentului. Durata lungă a tratamentului și posibilele efecte secundare ale medicamentelor reprezintă o provocare în gestionarea tuberculozei. Aceste aspecte pot afecta motivația și aderența pacienților la tratament, ceea ce poate compromite eficacitatea terapiei și poate duce la complicații sau dezvoltarea formelor rezistente la tratament. Durata unui tratament complet pentru tuberculoză este, de obicei, desfășurată pe o perioadă de câteva luni până la câțiva ani. Această lungă durată poate determina oboseală și descurajare în rândul pacienților, deoarece trebuie să urmeze regimul de tratament în mod constant și disciplinat pe o perioadă îndelungată. Uneori, pacienții pot simți că progresul în tratarea bolii este lent și pot deveni demotivați. În plus, medicamentele utilizate în tratamentul tuberculozei pot avea efecte secundare neplăcute. Acestea pot varia de la simptome ușoare, cum ar fi greața sau durerile de cap, până la efecte secundare mai severe, cum ar fi hepatotoxicitatea sau neuropatia periferică. Pacienții pot resimți disconfort și pot avea teamă de efectele adverse ale medicamentelor, ceea ce poate reduce motivația lor de a urma tratamentul.

Având în vedere rezultatele obținute, [2-6, 11] au fost propuse următoarele soluții pentru îmbunătățirea situației:

Îmbunătățirea informării pacienților cu privire la importanța unui tratament adecvat și în timp util. Un pacient care ia tratamentul conform recomandărilor medicale, deține informații corecte despre boală, medicație, este motivat să își ia pastilele, dispune de abilități practice privind administrarea tratamentului în diverse situații, are o bună comunicare cu profesioniștii și susținere din partea familiei. Promovarea campaniilor de conștientizare și educație despre tuberculoză, distribuirea de materiale informative și organizarea de sesiuni de informare în comunități și în unitățile de sănătate pot ajuta pacienții să înțeleagă gravitatea bolii și importanța respectării tratamentului. Prin implementarea unor strategii eficiente de educație, comunicare și sprijin, putem îmbunătăți nivelul de informare și înțelegere a pacienților cu privire la tuberculoză.

Ridicarea nivelului de cunoștințe despre tuberculoză în populația generală. Este foarte important ca populația generală să fie educată cu privire la tuberculoză, deoarece înțelegerea simptomelor, metodelor de prevenire și tratamentului poate ajuta la reducerea răspândirii bolii.

Promovarea dezvoltării suportului psihosocial pentru pacienți pentru a reduce stigmatizarea și a crește motivația în tratament: Crearea grupurilor de sprijin, consilierea individuală și terapia cognitiv-comportamentală pot ajuta pacienții să facă față anxietății,

stresului și stigmatizării asociate cu tuberculoza, ceea ce poate îmbunătăți aderența la tratament.

Consolidarea sprijinului din partea statului și a organizațiilor neguvernamentale pentru pacienți, inclusiv asistență materială și beneficii sociale, pentru a ușura respectarea prescripțiilor medicale și pentru a îmbunătăți calitatea vieții pacienților. Acordarea de ajutoare financiare, asigurarea accesului la alimentație adecvată, asistența pentru transport și sprijinul în găsirea unui loc de muncă pot reduce dificultățile financiare și pot contribui la susținerea pacienților pe durata tratamentului.

Dezvoltarea de noi medicamente și abordări de tratament, care să reducă efectele secundare și durata tratamentului. Cercetarea continuă și dezvoltarea de medicamente mai eficiente, cu mai puține efecte secundare și cu durată mai scurtă de administrare, pot îmbunătăți aderența pacienților și pot reduce impactul negativ al tratamentului asupra vieții lor.

Asigurarea aderenței la tratament și suportul pacientului, inclusiv prin utilizarea unor abordări inovatoare, centrate pe persoană. Asigurarea abordării multidisciplinare, inclusiv evaluarea necesităților și gestionarea cazului pentru fiecare persoană afectată de tuberculoză și a familiei, precum și acordarea suportului psihosocial pentru asigurarea aderenței la tratament; asigurarea suportului motivațional lunar (stimulente); extinderea utilizării tratamentului cu suportul video la nivel național; asigurarea suportului „de la egal la egal” persoanelor cu tuberculoză de către prestatorii organizațiilor societății civile.

Îmbunătățirea calificării personalului medical și îmbunătățirea interacțiunii dintre specialiști și pacienți, pentru a lua în considerare specificul fiecărui caz și pentru a optimiza procesul de tratament. Oferta de traininguri și programe de educare continuă pentru medici și personalul medical, precum și promovarea unei comunicări eficiente și empatică între medici și pacienți, pot spori încrederea și colaborarea și pot contribui la succesul tratamentului.

Este important de menționat că rezolvarea cu succes a acestei probleme necesită antrenarea activă a tuturor părților implicate. Abordare colaborativă și coordonată între autoritățile sanitare, personalul medical, organizațiile non-guvernamentale și comunitatea în general este esențială în combaterea acestor probleme și asigurarea succesului în gestionarea tuberculozei.

Concluzii

Aderența scăzută la tratament a pacienților cu tuberculoză reprezintă o problemă serioasă, care necesită o abordare complexă. Soluțiile propuse oferă speranța îmbunătățirii situației în ceea ce privește angajamentul pacienților cu tuberculoză în tratament.

Prin implementarea lor, poate fi îmbunătățită situația pacienților cu tuberculoză și se poate asigura o mai bună aderență la tratament, rezultate terapeutice mai bune și prevenirea răspândirii bolii în comunitate. Cu toate acestea, este important de menționat că rezolvarea cu succes a acestei probleme necesită antrenarea activă a tuturor părților implicate, inclusiv autorităților de sănătate, organizațiilor medicale, comunității locale, organizațiilor neguvernamentale, pacienților și familiilor acestora. Colaborarea între aceste părți este esențială pentru implementarea și monitorizarea măsurilor de prevenire și tratament, promovarea informării și educării adecvate, precum și pentru combaterea stigmatizării și discriminării asociate tuberculozei.

Bibliografie

1. Hotărâre Guvernului Republicii Moldova nr. 107 din 23 februarie 2022 Privind aprobarea Programului național de răspuns la tuberculoză pentru anii 2022-2025. https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2022/02/subiect-13_site.pdf
2. Protocolul Clinic Național „Tuberculoza la adult” PCN-123. Aprobă prin Ordinul MSMPS nr. 441 din 05.05.2020 cu privire la aprobarea protocoalelor clinice naționale. Chișinău, 2020. 155 p. https://simetb.ifp.md/Download/oficial_docs/PCN-123-2020-Tuberculoza_la_adult.pdf
3. Protocolul Clinic Național „Tuberculoza la copil” PCN-55. Aprobă prin Ordinul MSMPS nr. 440 din 05.05.2020 cu privire la aprobarea protocoalelor clinice naționale “Tuberculoza la copil”. Chișinău, 2020. 190 p. https://simetb.ifp.md/Download/oficial_docs/PCN-55-2020-Tuberculoza_la_copil.pdf
4. Regulamentul cu privire la unele intervenții de creștere a aderenței la tratamentul antituberculos în condiții de ambulator. Anexa nr. 1 la ordinul MS și CNAM nr. 99/52A din 15.02.2017 https://simetb.ifp.md/Download/oficial_docs/Ordin_MS_2017_02_15_nr_99_interventii_aderenta.pdf
5. Dispoziția MS nr. 107-d din 27.02.2023 Cu privire la organizarea activităților de depistare timpurie a tuberculozei și a activităților de informare, educare și suport psihosocial pentru creșterea aderenței la tratament și prevenirea recidivelor, implementate de către organizațiile neguvernamentale. Chișinău, 2023. https://simetb.ifp.md/Download/oficial_docs/disp_ms_2023_02_27_nr_107d.pdf
6. Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-susceptible tuberculosis treatment. World Health Organization, 2022. 72 p. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1421257/retrieve>
7. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. World Health Organization, 2003 www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf
8. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization, 2022. 78 p. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1474924/retrieve>

9. Alikari V., Zyga S. *Conceptual analysis of patient compliance in treatment*. Health Science Journal, 2014;8(2):179-186.
10. Andrzejczyk A, De Geest S, Lewek P, et al. *Ascertaining Barriers for Compliance: policies for safe, effective and cost-effective use of medicines in Europe Final Report of the ABC Project (Deliverable 7.1)* The ABC Project team. 2012. <http://abcproject.eu/img/ABC%20Final.pdf>
11. Courtwright A., Turner A.N. (). *Tuberculosis and stigmatization: pathways and interventions*. Public health reports, 2010, 125(4), 34-42.
12. Hargreaves J.R., Boccia D., Evans C.A., Adato M., Petticrew M., Porter J.D. *The social determinants of tuberculosis: from evidence to action*. American journal of public health, 2011, 101(4), 654-662.
13. Horne R, Weinman J, Barber N, Elliott R, Morgan M. *Concordance, adherence and compliance in medicine taking*. UK: National Co-ordinating Centre for NHS Service Delivery and Organisation R and D; 2005, pp. 1-309.
14. Kruk M.E., Schwalbe N.R., Aguiar C.A. *Timing of default from tuberculosis treatment: a systematic review*. Tropical Medicine & International Health, 2008, 13(5), 703-712.
15. Kyngäs H., Duffy M.E., Kroll T. *Conceptual analysis of compliance*. J Clin Nurs., 2000 Jan;9(1):5-12.
16. Lönnroth K., Jaramillo E., Williams B.G., Dye C., Ravigliione M. *Drivers of tuberculosis epidemics: the role of risk factors and social determinants*. Social science & medicine, 2009, 68(12), 2240-2246.
17. Macq J., Solis A., Martinez G., Martiny P., Dujardin B. *An exploration of the social stigma of tuberculosis in five „municipios” of Nicaragua to reflect on local interventions*. Health Policy, 2008, 85(1), 14-23.
18. Mahler-Boca B., Papahagi A., Copil I. *Aderența pacientului la tratamentul TB*. Curs e-learning. https://www.raa.ro/wp-content/uploads/2018/02/Curs-Elearning-Aderenta_final.pdf
19. Munro S.A., Lewin S.A., Smith H.J., Engel M.E., Fretheim A., Volmink J. *Patient adherence to tuberculosis treatment: a systematic review of qualitative research*. PLoS medicine, 2007, 4(7), e238.
20. Naidoo P., Peltzer K., Louw J., Matseke G., McHunu, G., Tutshana B. *Predictors of tuberculosis (TB) and antiretroviral (ARV) medication non-adherence in public primary care patients in South Africa: a cross sectional study*. BMC Public Health, 2013, 13(1), 396.
21. Pasipanodya J.G., Gumbo T. *A meta-analysis of self-administered vs directly observed therapy effect on microbiologic failure, relapse, and acquired drug resistance in tuberculosis patients*. Clinical Infectious Diseases, 2013, 57(1), 21-31.
22. Rouillion A. *Factorii abandonului și motivația*, Bull, Iuat, 1972, 47:68-75, pg. 45.
23. *Self-Study Modules on Tuberculosis. Module 6: Managing Patients and Improving Adherence*. CDC, National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention Division of Tuberculosis Elimination. Atlanta, Georgia, 2014. 98 p. <https://www.cdc.gov/tb/education/ssmodules/pdfs/Modules6-508.pdf>
24. Sbarbaro J.A. *Compliance and supervision of chemotherapy of tuberculosis*. Seminars in Respiratory Infections, 1995, 10(2), 108-113.
25. Thomas B.E., Shanmugam P., Malaisamy M., Ovung S., Suresh C., Subbaraman, R., Adinarayanan S., Nagarajan K. *Psycho-socio-economic issues challenging multidrug resistant tuberculosis patients: a systematic review*. PloS one, 2016, 11(1), e0147397.
26. Toczek A., Cox H., du Cros P., Cooke G., Ford N. *Strategies for reducing treatment default in drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis*. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2013, 17(3), 299-307.
27. Vilc V., Alexandru S., Crudu V., Corloteanu A., Sain D. și al. *Răspunsul la epidemia de tuberculoză în Republica Moldova*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2019, nr. 3(63), pp. 28-35.
28. Volmink J., Garner P. *Directly observed therapy for treating tuberculosis*. Cochrane Database Syst Rev., 2007 Oct 17;(4):CD003343.

CZU: 341.4:614.256

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.04>

ERORILE MEDICALE: O ANALIZĂ A PERCEPȚIILOR MEDICILOR

Constantin PISARENCO¹, dr. în drept, conf. univ.,**Mihaela MANEA²**, ftiziopneumolog, m.m.s.p.,**Eugenia CHEIANU²**, ftiziopneumolog,**Serghei PISARENCO²**, dr. hab. în șt. med., conf. univ.¹Universitatea Liberă Internațională din Moldova, Chișinău, Republica Moldova²IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldova*e-mail: constantin.pisarenco@gmail.com*

Rezumat.

Articolul propune o analiză detaliată a percepției pe care o au medicii cu privire la erorile lor profesionale. Datele au fost colectate printr-un sondaj de opinie desfășurat printre medici. Articolul examinează factorii care contribuie la erorile medicale și modalitățile de a le reduce, punând accent pe îmbunătățirea sistemelor de raportare și creșterea conștientizării acestor probleme în cadrul comunității medicale.

Cuvinte cheie: erori medicale, percepția profesională, îmbunătățirea sistemelor de raportare, reducerea erorilor medicale, conștientizare.

Summary. Medical Errors: An Analysis of Physicians' Perceptions.

The article provides a detailed analysis of health professionals' perceptions of medical errors. Information was collected through an opinion survey conducted among physicians. The article explores contributing factors to medical errors and ways of reduction of them, with a focus on improving reporting systems and increasing information of these issues within the medical community.

Keywords: medical errors, professional perception, improving reporting systems, reduction of medical error, available information.

Резюме. Медицинские ошибки: анализ восприятия врачами.

Статья предлагает детальный анализ восприятия врачами своих профессиональных ошибок. Данные были собраны в ходе опроса общественного мнения, проведенного среди. В статье рассматриваются факторы, способствующие медицинским ошибкам, и способы их уменьшения, с акцентом на улучшение систем отчетности и повышение осведомленности об этих проблемах в медицинском сообществе.

Ключевые слова: медицинские ошибки, профессиональное восприятие, улучшение систем отчетности, уменьшение медицинских ошибок, осведомленность.

Introducere.

Erorile medicale reprezintă o problemă complexă care afectează sănătatea publică la nivel mondial. Acestea pot apărea sub diferite forme, inclusiv diagnosticare greșită, dozare incorectă a medicamentelor, erori chirurgicale sau omiterea unor informații importante despre starea pacientului. Impactul unei erori medicale asupra sănătății pacientului poate varia de la efecte relativ minore până la rezultate fatale.

Conform studiilor multor autori, erorile de diagnostic apar la fiecare al 3-lea sau al 4-lea pacient ambulatoriu. În țările dezvoltate, erorile de diagnostic și tratament afectează 6-7% dintre pacienți. În SUA, numărul anual de victime ale terapiei medicamentoase greșite sau nereușite depășește cu mult numărul de persoane decedate în urma accidentelor de mașină, iar efectele secundare grave ale medicamentelor sunt observate anual la 2,1 milioane de persoane [42].

Termenul de „eroare medicală” este prevalent în literatura medicală, nu în cea juridică, dar nici aici nu există o definiție universal acceptată a acestui termen. Una dintre cele mai comune definiții aparține academicianului I.V. Davydovsky: „Eroarea medicală este rezultatul unei erori de bună-credință a medicului în îndeplinirea obligațiilor sale profesionale. Principalul aspect care diferențiază eroarea de alte defecte ale practicii medicale este excluderea acțiunilor criminale intenționate – neglijența, imprudența, precum și ignoranța.” [41]. Legislația națională oferă următoarea definiție „eroare medicală – activitatea sau inactivitatea conștientă a prestatorului de servicii de sănătate, soldată cu moartea sau dauna cauzată sănătății pacientului din imprudență, neglijență sau lipsă de profesionalism” [22].

Erorile în medicină pot fi cauzate de o multitudine de factori, inclusiv deficiențe în sistemul de sănătate, factori umani, complexitatea procedurilor medicale și

lipsa de cunoștințe. Importanța combaterii acestei probleme nu poate fi supraestimată, deoarece are legătură directă cu calitatea și siguranța serviciilor medicale.

În contextul asistenței medicale moderne, erorile medicale reprezintă o problemă complexă cu posibile consecințe nefavorabile pentru pacienți și întregul sistem de sănătate. Întrucât medicii și profesioniștii din domeniul sănătății joacă un rol crucial în acordarea îngrijirii medicale, înțelegerea percepțiilor lor cu privire la erori și a legislației din acest domeniu devine esențială pentru îmbunătățirea calității asistenței și pentru prevenirea incidentelor nedorite.

Un mijloc esențial în supravegherea și optimizarea calității îngrijirii medicale îl reprezintă sondajele efectuate printre medici. Acestea furnizează un feedback prețios cu privire la aspecte cum ar fi calitatea asistenței, dezvoltarea profesională și respectarea standardelor și protocoalelor.

Scopul acestei lucrări este analiza detaliată a percepției pe care o au medicii cu privire la erorile lor profesionale.

Material și metode.

Datele au fost colectate cu ajutorul unui sondaj efectuat în rândul a 35 de medici. Pentru realizarea acestui studiu, a fost elaborat un chestionar specializat pentru a evalua percepțiile medicilor cu privire la diverse aspecte legate de erorile medicale, discuțiile despre cazurile în cadrul instituțiilor, participarea în calitate de specialist în cadrul dosarului penal (persoană care cunoaște temeinic o disciplină sau o anumită problemă și este antrenată în procesul penal, în modul prevăzut de lege, pentru a contribui la stabilirea adevărului), familiarizarea cu legislația în vigoare și percepția clarității acesteia.

Chestionarul include 20 de întrebări, așa cum se poate observa în tabelul 1. Toate întrebările au fost formulate astfel încât să asigure confidențialitatea și

Tabelul 1.

Percepțiile medicilor despre erorile profesionale

Nr.	Întrebări	Răspunsuri afirmative (%)
1.	Lucrați în domeniul medical de mai mult de 5 ani?	94,3
2.	Ați întâlnit cazuri de erori medicale în practica dumneavoastră?	74,3
3.	Au fost aceste cazuri discutate în cadrul instituției?	71,0
4.	Ați participat în calitate de expert / specialist în cadrul expertizei medico-legale?	20,6
5.	Sunteți familiarizat cu legislația în vigoare privind erorile medicale în Republica Moldova?	57,1
6.	Considerați că legislația în acest domeniu este clară și ușor de înțeles?	34,4
7.	Considerați că răspunderea pentru erorile medicale este echitabilă?	46,2
8.	Ați fost vreodată tras la răspundere pentru o eroare medicală?	5,7
9.	Dacă da, considerați că aceasta a fost una corectă și echitabilă?	0
10.	Considerați că erorile medicale sunt inevitabile în activitatea medicală?	82,9
11.	Considerați că tehnologiile moderne pot ajuta la prevenirea erorilor medicale?	85,7
12.	Considerați că responsabilitatea pentru erorile medicale ar trebui să fie doar în privința instituțiilor medicale, și nu în privința lucrătorilor medicali?	29,4
13.	Opinia dumneavoastră: ar trebui să creștem nivelul de responsabilitate pentru erorile medicale sau, dimpotrivă, să-l reducem?	50,0
14.	Considerați conștientizarea consecințelor a răspunderii pentru comiterea erorilor medicale afectează calitatea asistenței medicale furnizate?	68,6
15.	Sunteți de acord cu afirmația că medicii ar trebui să fie pedepsiți pentru erorile medicale făcute din neglijență?	85,7
16.	Sunteți de acord că medicii ar trebui să ofere mai multă informație despre riscurile erorilor medicale și despre cum să le prevină?	97,0
17.	Considerați că sistemul de educație și pregătire a medicilor abordează suficient importanța prevenirii erorilor medicale și a consecințelor acestora?	40,0
18.	Sunteți de acord cu afirmația că majoritatea erorilor medicale sunt rezultatul problemelor de sistem, și nu al incompetenței individuale a medicului?	55,9
19.	Considerați că sistemul de raportare a erorilor medicale ar trebui să fie mai transparent și accesibil?	85,3
20.	Considerați că medicul este obligat să informeze pacienții / rudele acestora despre eroarea comisă?	67,6

anonimatul respondenților. Chestionarul a fost distribuit medicilor și a fost colectat în decurs de 2 zile.

Răspunsurile au fost apoi înregistrate și analizate pentru a identifica modele și tendințe. Toate datele au fost supuse analizei folosind software de statistică, pentru a asigura validitatea și fiabilitatea rezultatelor.

Este important de menționat că, în acest studiu, toți medicii au participat voluntar și au fost informați, în prealabil, despre scopul și metodologia acestuia. Toate răspunsurile au rămas confidențiale și nu au fost asociate cu numele sau alte date de identificare ale respondenților. Acest studiu a fost realizat în conformitate cu principiile etice ale cercetării.

Rezultate și discuții.

Majoritatea respondenților (94,3%) lucrează în domeniul medical de peste 5 ani și 74,3% au întâlnit cazuri de erori medicale în practica lor. Doar 20,6% au participat consultanți în cadrul dosarului penal, iar 57,1% sunt familiarizați cu legislația actuală privind erorile medicale. Puțin peste o treime (34,4%) consideră legislația clară și ușor de înțeles. 46,2% consideră că răspunderea pentru erorile medicale este echitabilă, în timp ce niciunul dintre cei care au fost trași la răspundere nu consideră că aceasta a fost corectă și echitabilă.

Analiza rezultatelor sondajului, în care a fost descoperit că 94,3% dintre medici cu o experiență de peste 5 ani în domeniul medical au răspuns pozitiv, permite să se tragă concluzia despre nivelul înalt de experiență profesională printre respondenți. Experiența influențează capacitatea medicului de a lua decizii clinice, de a evalua riscurile și de a avea competențe în comunicarea cu pacienții, toate acestea având o legătură directă cu tema erorilor medicale [7].

Cu toate acestea, trebuie de menționat că, chiar și luând în considerare experiența semnificativă, lucrătorii medicali sunt totuși expuși riscului de a face greșeli. Astfel, medicii cu experiență pot fi predispuși la anumite tipuri de erori, cum ar fi supraevaluarea propriilor abilități sau incapacitatea de a monitoriza informațiile noi.

Prin urmare, este important să se susțină formarea continuă și dezvoltarea profesională a medicilor, indiferent de nivelul lor de experiență. Aceasta poate include actualizarea cunoștințelor în practica clinică, studierea unor noi tehnologii și metode, precum și formarea în probleme de siguranță a pacienților și gestionare a riscurilor, incluzând erorile medicale.

Sondajul arată că 74,3% dintre medici s-au confruntat cu erori medicale în practica lor. Aceasta este o rată destul de ridicată, care concordă cu statistica globală. Erorile medicale sunt o problemă gravă în asistența medicală modernă și pot avea consecințe semnificative asupra siguranței pacienților și calității asistenței medicale.

Erorile pot apărea la orice etapă a procesului de asistență medicală, de la diagnosticare la tratament și îngrijirea postoperatorie. Acestea pot include totul, de la diagnosticul greșit până la erorile de dozare a medicamentelor și complicațiile chirurgicale.

Majoritatea erorilor medicale sunt cauzate de probleme sistemice, nu de incompetența individuală a lucrătorilor medicali. Ele pot fi legate de probleme în comunicare, organizare și coordonare, precum și de probleme cu tehnologia și echipamentele.

Nivelul ridicat de conștientizare a erorilor medicale subliniază importanța menținerii unei culturi de siguranță în mediul medical, unde erorile medicale pot fi discutate în mod deschis, analizate și folosite pentru a îmbunătăți practica și procesele de asistență medicală.

Este important să ne amintim că măsurile preventive, cum ar fi formarea personalului medical, implementarea tehnologiilor moderne, crearea unor sisteme transparente de raportare și susținerea unei culturi de siguranță, pot juca un rol cheie în reducerea erorilor medicale și îmbunătățirea siguranței pacienților [25, 30].

71,0% din răspunsurile pozitive la întrebarea dacă aceste cazuri de erori medicale au fost discutate în cadrul instituției confirmă importanța și valoarea comunicării și a discuției în tratarea și prevenirea erorilor medicale.

Discuția transparentă, deschisă și constructivă a erorilor medicale în instituțiile medicale este o parte importantă a culturii de siguranță a pacienților și poate contribui la formarea continuă și îmbunătățirea practicii medicale [36].

Erorile medicale pot fi folosite ca oportunități de cercetare, permițând instituțiilor medicale să analizeze și să înțeleagă ce a mers greșit și să ia măsuri pentru a preveni astfel de erori în viitor. De asemenea, ele pot oferi lecții importante despre punctele slabe ale sistemului și zonele care necesită îmbunătățiri [5].

Expertiza medico-legală necesită pregătire și cunoștințe speciale din partea lucrătorilor medicali, inclusiv înțelegerea principiilor legale și etice, precum și capacitatea de a lucra în echipe interdisciplinare cu lucrători judiciari și alți specialiști [30].

Deși majoritatea (79,4%) medicilor nu au această experiență, cei care participă la expertiza medico-legală pot juca un rol cheie în cercetarea și rezolvarea cazurilor de erori medicale, ajutând la identificarea cauzelor erorilor, evaluarea responsabilității și luarea măsurilor pentru a preveni astfel de erori în viitor.

Analiza răspunsurilor a 57,1% dintre medici care declară că sunt familiarizați cu legislația în vigoare privind erorile medicale din Republica Moldova oferă informații valoroase despre gradul de conștientizare a acestui grup de profesioniști cu privire la aspecte

tele legale și cerințele care reglementează activitatea lor profesională. Cunoașterea și interpretarea corectă legislației medicale este importantă pentru lucrătorii medicali pentru a asigura îngrijire sigură și eficientă a pacienților, pentru a respecta standardele profesionale și pentru a evita răspunderea juridică.

Cu toate acestea, trebuie subliniat că 42,9% dintre medici nu sunt familiarizați cu legislația în vigoare privind erorile medicale. Acest lucru poate indica nevoia de a intensifica instruirea sau informarea privind legislația în acest domeniu. Legislația medicală poate fi complexă și dificilă, în special pentru specialiștii medicali, care s-ar putea să nu aibă timp sau resurse suficiente pentru a studia legislația în vigoare. Instruirea în domeniul dreptului medical și eticii, precum și accesul la consultanță juridică, pot fi utile pentru menținerea cunoștințelor lucrătorilor medicali despre obligațiile și responsabilitățile lor juridice [9, 16, 28].

Doar 34,4% dintre medici consideră că legislația privind erorile medicale este ușor de înțeles. Majoritatea medicilor (65,6%) consideră legislația în vigoare neclară sau dificil de perceput.

În ciuda faptului că medicii sunt obligați să respecte actele și standardele de practică medicală, ei nu au întotdeauna cunoștințele juridice necesare pentru a înțelege în întregime toate aspectele legislației în domeniul sănătății [26]. Acest lucru poate crea dificultăți în practica medicală, unde înțelegerea obligațiilor legale și a riscurilor este o componentă importantă a îngrijirii medicale de calitate.

Rezultatele pot indica necesitatea de a îmbunătăți formarea continuă în domeniul dreptului medical. Aceasta poate include organizarea de ateliere de formare sau cursuri de specialitate, crearea de manuale și resurse accesibile și clare, precum și oferirea de consultanță juridică pentru lucrătorii medicali care au nevoie de ajutor în înțelegerea și aplicarea legislației.

Răspunsul afirmativ al 46,2% dintre medici la întrebarea privind echitatea răspunderii pentru erorile medicale indică o diviziune semnificativă a opiniilor în comunitatea profesională.

Acest subiect ține de probleme importante de etică medicală și drept, inclusiv standarde de îngrijire adecvată, concepte de neglijență și idei de compensare echitabilă a daunelor produse. Această diviziune de opinii poate reflecta viziuni diferite asupra acestei teme complexe.

Cei care consideră că răspunderea pentru erorile medicale este echitabilă, susțin că standardele de practică medicală servesc și pentru a preveni erorile ulterioare.

Totodată, cei care consideră sistemul injust, pot indica probleme precum răspunderea juridică excesivă, care poate stimula „medicina defensivă”. Me-

dicina defensivă se referă la un ansamblu de practici medicale destinate să evite în viitor, posibilitatea unor acuzații de eroare medicală. Prin aceste practici, recomandările de investigații sau tratamente nu sunt neapărat spre beneficiul pacientului, ci au funcția principală de a proteja medicul împotriva potențialului reclamanant – pacientul și, de a evita răspunderea.

Strategiile posibile pentru abordarea acestor probleme pot include reforma sistemului juridic de răspundere, consolidarea standardelor și practicilor profesionale și organizaționale în domeniul siguranței pacienților și îmbunătățirea formării și suportului pentru lucrătorii medicali în domeniul dreptului medical și al eticii [4, 14, 27, 33].

5,7% dintre răspunsurile pozitive la întrebarea dacă medicii au fost vreodată trași la răspundere pentru o eroare medicală indică faptul că majoritatea medicilor chestionați nu au fost confrunțați cu răspunderea pentru erorile medicale. Acest lucru poate reflecta atât o frecvență reală scăzută a erorilor medicale, cât și posibile probleme în sistemul de raportare.

În analizarea acestor date, este important de notat că erorile medicale pot fi definite în moduri diferite, iar identificarea și raportarea lor pot depinde de mulți factori, inclusiv standarde clinice și organizaționale, cadre legale și regulamentare, și cultura de siguranță în organizația medicală [13, 18].

De asemenea, trebuie de menționat că medicii pot avea reticență de posibilele consecințe ale raportării erorilor, inclusiv riscurile reputaționale, răspunderea juridică și sancțiunile profesionale, ceea ce poate duce la o raportare insuficientă a erorilor [8].

Pentru a îmbunătăți siguranța pacienților și calitatea îngrijirilor medicale, poate fi util să se intensifice măsurile de transparență și raportare în domeniul erorilor medicale, inclusiv sisteme de raportare anonime, instruire și suport pentru lucrătorii medicali, și strategii pentru reducerea stigmatizării și fricii asociate cu raportarea erorilor.

Faptul că medicii care au fost trași la răspundere pentru erorile medicale nu consideră că pedeapsa a fost corectă și adecvată subliniază complexitatea și sensibilitatea acestei teme.

Erorile medicale pot avea consecințe grave, însă determinarea responsabilității poate fi un proces dificil. Acesta adesea necesită luarea în considerare a multor factori, inclusiv complexitatea condiției medicale, nivelul de îngrijire, instruirea și experiența personalului medical, precum și posibile probleme sistemice sau defecțiuni în instituția medicală sau în procesul de îngrijire [37].

Acest lucru subliniază necesitatea proceselor echitabile și transparente de revizuire a cadrului legal-nor-

mativ privind erorile medicale și care va contribui la o cultură a securității, nu a fricii în fața pedepsei.

Răspunsul afirmativ al 82,9% dintre medici la întrebarea despre inevitabilitatea erorilor medicale reflectă realitatea caracterului complex și riscant al practicii medicale. Acest lucru corespunde cu viziunile multor experți în siguranța pacienților, care recunosc că, deși prevenirea multor erori este posibilă și necesară, eliminarea totală a erorilor este nerealistă din cauza complexității medicinei și a limitărilor performanței umane [23, 31].

Cu toate acestea, recunoașterea inevitabilității erorilor nu ar trebui să conducă la renunțarea la eforturile de a le preveni. Dimpotrivă, acesta subliniază importanța abordărilor sistemice pentru siguranța pacienților, care urmăresc să creeze un mediu sigur, care oferă protecție împotriva erorilor și previne vătămare pacienților atunci când se produc erori. Acest lucru poate include strategii precum utilizarea de checklist-uri și protocoale standardizate, îmbunătățirea comunicării și a formării în echipă, utilizarea tehnologiei sistemelor de informații de sănătate și crearea unei culturi de siguranță care susține deschiderea și analiza erorilor produse.

Răspunsul afirmativ al 85,7% dintre respondenți la întrebarea dacă tehnologia modernă poate ajuta la prevenirea erorilor medicale reflectă recunoașterea importanței tehnologiilor în îmbunătățirea siguranței pacienților. În ultimele decenii, au apărut numeroase tehnologii menite să sprijine decizia clinică, să îmbunătățească coordonarea îngrijirilor și să automatizeze procedurile de rutină, care pot reduce riscul de erori [2, 3].

De exemplu, înregistrările medicale electronice și sistemele de suport pentru decizii clinice pot ajuta medicii să gestioneze mai bine informațiile complexe ale pacienților și să prevină situațiile potențial periculoase, cum ar fi interacțiunile medicamentoase sau alergiile la medicamente [17]. Sistemele automate de dozare și administrare a medicamentelor pot reduce, de asemenea, riscul de erori în prescrierea și dozarea medicamentelor [29].

Cu toate acestea, este important de subliniat că tehnologia nu este un panaceu și poate introduce ea însăși noi tipuri de erori sau consecințe nedorite, dacă nu este utilizată sau menținută corespunzător [19]. Prin urmare, este important ca implementarea tehnologiei să fie însoțită de strategii de management al schimbării, instruire și suport pentru utilizatori, precum și de evaluare și îmbunătățire a calității și siguranței tehnologiei pe parcursul întregului său ciclu de viață.

Răspunsul a 29,4% dintre participanți care cred că responsabilitatea pentru erorile medicale ar trebui să revină doar instituțiilor medicale, nu și lucrătorilor din domeniul medical, subliniază problema complexă a distribuirii responsabilității în practica medicală.

În prezent, se recunoaște tot mai mult că majoritatea erorilor medicale sunt rezultatul unor probleme sistemice, nu al unor erori individuale ale lucrătorilor din domeniul medical. Acest lucru include probleme cu echipamentele, procesele, procedurile, comunicarea și coordonarea în instituțiile medicale, precum și factori externi, precum lipsa de resurse și politica de sănătate [12].

Cu toate acestea, lucrătorii medicali joacă, de asemenea, un rol important în asigurarea siguranței pacienților și pot fi trași la răspundere pentru acțiunile sau inacțiunile lor în anumite cazuri. Răspunderea poate fi necesară pentru a menține standardele profesionale și pentru a asigura echitatea pentru pacienții care au devenit victime ale erorilor medicale.

Prin urmare, întrebarea despre cine ar trebui să fie responsabil pentru erorile medicale implică aspecte atât individuale, cât și sistemice și necesită un echilibru între asigurarea siguranței pacienților, echitate și menținerea unei culturi de învățare și îmbunătățire.

Răspunsul a 50,0% dintre medici care cred că ar trebui să fie creșcut nivelul de responsabilitate pentru erorile medicale, sau invers, să fie redus, indică o divergență profundă de opinii pe acest subiect.

Creșterea nivelului de responsabilitate pentru erorile medicale are drept scop prevenirea săvârșirii unor asemenea erori, asigurând echitatea pentru pacienții afectați și servind ca un factor de demoralizare pentru personalul medical. Cu toate acestea, dacă acest lucru duce la o cultură a fricii și a pedepselor, acest lucru poate fi contraproductiv, ducând la o deschidere și discuție mai reduse despre erorile medicale, ceea ce, la rândul său, poate reduce siguranța pacienților [40].

Pe de altă parte, reducerea nivelului de responsabilitate poate promova o cultură a siguranței medicului, în care erorile medicale sunt discutate și analizate, fără survenirea răspunderii pentru comiterea erorilor medicale. Aceasta poate duce, de asemenea, la o lipsă de disciplină și echitate și poate slăbi încrederea societății în profesia medicală.

Este nevoie de echilibru între aceste două abordări, pentru a asigura echitatea și a susține o cultură de siguranță și analiză. De asemenea, este important să ne amintim că responsabilitatea nu ar trebui concentrată doar pe lucrătorii individuali, ci ar trebui să includă și problemele și erorile sistemice în instituțiile și practicile medicale.

Răspunsul a 68,6% dintre medici care cred că recunoașterea consecințelor responsabilității pentru comiterea erorilor medicale influențează calitatea asistenței medicale oferite subliniază legătura strânsă între cultura de siguranță și calitatea asistenței medicale.

Există numeroase studii care confirmă că o cultură de siguranță - inclusiv deschidere, respect, stu-

dierea din erori, în loc de pedepsirea pentru acestea - contribuie la calitatea asistenței medicale și la siguranța pacienților [10, 32].

Mai mult, cercetările arată că atunci când lucrătorii medicali se tem de pedepse pentru erori, ei pot fi mai puțin motivați să raporteze erorile sau să discute despre consecințele acestora, ceea ce la rândul său poate afecta calitatea asistenței medicale și siguranța pacienților [15].

Astfel, crearea unei culturi în care lucrătorii din domeniul medical își conștientizează și își asumă responsabilitatea pentru acțiunile lor, dar simt și sprijinul și pot discuta deschis și studia din greșelile lor, reprezintă un aspect critic al calității și siguranței asistenței medicale.

Răspunsul a 85,7% dintre medici care sunt de acord cu afirmația că medicii ar trebui să fie pedepsiți pentru erorile medicale comise din neglijență reflectă un principiu recunoscut în etica și cadrul legal-normativ.

Erorile comise din neglijență sunt de obicei definite ca încălcări ale datoriilor sau măsurilor de precauție necesare, care conduc la un rezultat nedorit pentru pacient. Acestea pot include acțiuni sau inacțiuni care se abat de la standardele generale ale practicii medicale [33].

Deși majoritatea erorilor medicale apar ca urmare a interacțiunilor complexe dintre factorii sistemici și individuali, medicii totuși au obligația să acționeze cu grijă și profesionalism corespunzător. Erorile legate de neglijență pot indica probleme grave în practica medicală a medicului, iar măsuri adecvate (inclusiv instruire, mentorat, acțiuni disciplinare sau, în unele cazuri, excluderea din profesie) pot fi necesare pentru asigurarea siguranței pacienților și menținerea încrederii societății în profesia medicală.

Răspunsul a 97,0% dintre medici care sunt de acord cu afirmația că medicii ar trebui să furnizeze mai multe informații despre riscurile erorilor medicale și prevenirea acestora subliniază importanța transparenței și formării în practica medicală.

Transparența în practica medicală implică discuții deschise despre riscuri, inclusiv posibilitatea erorilor medicale. Aceasta este considerată un aspect important al consimțământului informat și al respectării autonomiei pacientului [5].

În plus, educarea pacienților despre erorile medicale și cum să le prevină poate contribui la siguranța pacienților. Pacienții și familiile lor pot juca un rol activ în prevenirea erorilor medicale, de exemplu, monitorizând igiena, asigurându-se de istoricul medical și al medicamentelor, punând întrebări etc.

Este important, totuși, ca informațiile să fie prezentate într-o formă accesibilă și ușor de înțeles, pentru a motiva o discuție productivă și implicarea pacienților, și nu pentru a provoca temeri sau îngrijorări inutile [38].

Răspunsul a 40,0% dintre medici, care consideră că sistemul de educație și pregătire a medicilor tratează suficient importanța prevenirii erorilor medicale și consecințelor lor, indică un spațiu semnificativ pentru îmbunătățiri în acest domeniu.

Erorile medicale și prevenirea lor sunt teme principale pentru siguranța pacienților și calitatea asistenței medicale. Includerea lor în formarea și pregătirea medicală este importantă pentru pregătirea viitorilor medici pentru prevenirea, detectarea, discutarea și studierea din erorile medicale [39].

Studiile arată că studenții la medicină și medicii în primele etape ale carierei deseori nu se

simt pregătiți să discute sau să gestioneze corect posibile erori medicale. Acest lucru poate include nesiguranța în a discuta erorile cu pacienții sau colegii, când și cum să raporteze erorile, cum să facă față consecințelor emoționale ale erorilor etc. [21].

Există exemple de programe eficiente de formare în siguranța pacienților care includ module despre erori medicale, cauzele lor, consecințe și prevenire. Îmbunătățirea și extinderea acestor programe în formarea medicală pot fi pași importanți pentru îmbunătățirea siguranței pacienților și calității asistenței medicale [23].

Răspunsul a 55,9% dintre medici care sunt de acord că majoritatea erorilor medicale sunt rezultatul problemelor sistemice, nu al incompetenței individuale a medicului, corespunde convingerilor moderne despre siguranța pacientului.

Abordarea sistemică a siguranței pacientului recunoaște că erorile medicale apar adesea din cauza interacțiunii complexe dintre diferiți factori din mediul medical, inclusiv, dar fără a se limita la politici, proceduri, tehnologie, echipament, sarcini de lucru, comunicare și cultură [35, 37].

Această abordare subliniază importanța soluțiilor sistematice pentru prevenirea erorilor medicale, cum ar fi îmbunătățirea proceselor, utilizarea tehnologiei pentru reducerea riscului de erori, consolidarea comunicării interdisciplinare și consolidarea culturii de siguranță.

Totuși, este important să se sublinieze că, deși factorii sistemici joacă un rol cheie, medicii sunt, de asemenea, responsabili pentru acțiunile lor, de neprofessionalism sau de neglijență.

Răspunsul a 85,3% dintre medici care consideră că sistemul de raportare a erorilor în medicină ar trebui să fie mai transparent și mai accesibil evidențiază importanța transparenței și accesibilității informațiilor în studierea și analiza a erorilor medicale produse.

Sistemele de raportare a erorilor medicale au un rol important în colectarea informațiilor despre erori și incidente pentru a permite instituțiilor de sănătate să le studieze și să dezvolte strategii pentru prevenirea lor. Transparența în acest context poate însemna că infor-

mașiile despre erori și consecințele lor sunt disponibile pentru analiză și studiere la toate nivelurile organizației.

Accesibilitatea se referă la capacitatea lucrătorilor din domeniul medical de a raporta cu ușurință și fără frică informații despre erori. Barierele pentru raportare pot include frica de pedeapsă, stigmatizarea sau prejudiciul profesional, precum și probleme legate de ușurința utilizării sistemelor de raportare [24].

Îmbunătățirea transparenței și accesibilității sistemelor de raportare a erorilor medicale poate include dezvoltarea unei culturi de siguranță care susține deschiderea și transparența; asigurarea protecției pentru cei care raportează erorile; și crearea sistemelor de raportare care sunt ușor de utilizat și integrate în fluxul de lucru al lucrătorilor din domeniul medical.

Răspunsul a 67,6% dintre medici care cred că medicul are obligația de a informa pacienții / rudele lor despre eroarea comisă corespunde standardelor etice și profesionale în medicină.

Conform Principiilor etice ale Asociației Medicale Americane, medicii au o datorie etică de a furniza informații complete și veridice pacienților cu privire la starea lor de sănătate, inclusiv discuții despre erorile medicale [1]. Acest lucru include divulgarea faptului unei erori, natura acesteia, consecințele fiziologice și planul pentru remedierea sau prevenirea repetării ei.

Principii similare au fost reflectate în ghidurile multor alte organizații medicale și standarde de calitate și siguranță a pacientului. De exemplu, în regulile Comisiei Comune de Acreditare a Organizațiilor de Sănătate, se cere ca pacienții și familiile lor să fie informați cu privire la toate nerespectările în îngrijire, inclusiv erorile medicale [34].

În același timp, este important să se remarce că această problemă poate fi reglementată prin lege, iar lucrătorii din domeniul medical ar trebui să respecte, de asemenea, cerințele legislative corespunzătoare.

Concluzii

Majoritatea lucrătorilor din domeniul medical se confruntă cu dificultăți în perceperea legislației actuale privind erorile medicale, ceea ce poate duce la luarea deciziilor eronate și la răspundere juridică.

Lipsa cunoștințelor juridice ale lucrătorilor medicali subliniază necesitatea îmbunătățirii acestui segment pentru a spori calitatea asistenței medicale și a preveni apariția erorilor medicale. Responsabilitatea pentru erorile medicale provoacă dezacorduri în comunitatea profesională, evidențiind complexitatea acestei probleme și necesitatea unei abordări echilibrate pentru soluționarea ei.

Reformele cadrului legal-normativ, consolidarea standardelor de siguranță a pacienților și formarea în domeniul dreptului și eticii medicale reprezintă mă-

suri favorabile pentru atingerea unei răspunderi mai echitabile pentru erorile medicale.

Implicarea profesioniștilor medicali în dezvoltarea politicilor și standardelor cu privire la responsabilitatea pentru erorile medicale contribuie la o soluționare mai eficientă a acestei probleme.

Transparența și deschiderea în ceea ce privește erorile medicale au un rol important în identificarea problemelor sistemice și în creșterea încrederii societății în sistemul medical.

Formarea continuă și dezvoltarea competențelor profesionale ale lucrătorilor medicali sunt măsuri cheie pentru reducerea nivelului de erori medicale și asigurarea siguranței pacienților.

Soluționarea problemelor complexe legate de responsabilitatea pentru erorile medicale necesită colaborare între specialiștii medicali, experții în drept și instituțiile de învățământ, precum și perfecționării cadrului legal și eticii medicale.

Este necesar să se revizuiască și să se îmbunătățească legislația privind erorile medicale, să se optimizeze sistemul de raportare a erorilor medicale pentru a-l face mai transparent și accesibil și să se ofere oportunități mai bune pentru instruirea personalului medical în prevenirea și eliminarea erorilor medicale.

Bibliografie

1. American Medical Association. Principles of medical ethics. <https://www.ama-assn.org/about/publications-newsletters/ama-principles-medical-ethics>. Published 2001. Accessed July 23, 2023.
2. Ammenwerth E., Schnell-Inderst P., Machan C., Siebert U. *The effect of electronic prescribing on medication errors and adverse drug events: a systematic review*. J Am Med Inform Assoc. 2008;15(5):585-600.
3. Bates D.W., Gawande A.A. *Improving safety with information technology*. N Engl J Med. 2003;348(25):2526-2534.
4. Bishop T.F., Ryan A.M., Casalino L.P. *Paid malpractice claims for adverse events in inpatient and outpatient settings*. JAMA. 2011;305(23):2427-2431.
5. Denny J.C., Collins F.S. *Precision medicine in 2030--seven ways to transform healthcare*. Cell. 2021 Mar 4;184(5):1415-1419.
6. Edwards M., Moczygemba J. *Reducing medical errors through better documentation*. Health Care Manag (Frederick). 2004 Oct-Dec;23(4):329-33.
7. Ericsson K.A. *Deliberate Practice and the Acquisition and Maintenance of Expert Performance in Medicine and Related Domains*. Acad Med. 2004;79(10):S70-S81.
8. Gallagher T.H., Waterman A.D., Ebers A.G., Fraser V.J., Levinson W. *Patients' and physicians' attitudes regarding the disclosure of medical errors*. JAMA. 2003;289(8):1001-1007.
9. Hall D.E., Prochazka A.V., Fink A.S. *Informed consent for clinical treatment*. CMAJ. 2012;184(5):533-540.

10. Halligan M., Zecevic A. Safety culture in healthcare: a review of concepts, dimensions, measures and progress. *BMJ Qual Saf.* 2011 Apr;20(4):338-43.
11. Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America. *To Err is Human: Building a Safer Health System.* Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000.
12. James J.T. A new, evidence-based estimate of patient harms associated with hospital care. *Journal of Patient Safety.* 2013;9(3):122-128.
13. Jena A.B., Seabury S., Lakdawalla D., Chandra A. *Malpractice risk according to physician specialty.* *N Engl J Med.* 2011;365(7):629-636.
14. Kachalia A., Mello M.M. *Defensive Medicine-Legally Necessary but Ethically Wrong?: Inpatient Stress Testing for Chest Pain in Low-Risk Patients.* *JAMA Intern Med.* 2013;173(12):1056-1057.
15. Kaldjian L.C., Jones E.W., Wu B.J., Forman-Hoffman V.L., Levi B.H., Rosenthal G.E. *Reporting medical errors to improve patient safety: a survey of physicians in teaching hospitals.* *Arch Intern Med.* 2008 Jan 28;168(2):40-6.
16. Katz J. *The Silent World of Doctor and Patient.* Johns Hopkins University Press; 2002. 263 p.
17. Kaushal R., Shojania K.G., Bates D.W. *Effects of computerized physician order entry and clinical decision support systems on medication safety: a systematic review.* *Arch Intern Med.* 2003;163(12):1409-1416.
18. Kohn L.T., Corrigan J.M., Donaldson M.S., eds. *To Err is Human: Building a Safer Health System.* Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000.
19. Koppel R., Metlay J.P., Cohen A. et al. *Role of computerized physician order entry systems in facilitating medication errors.* *JAMA.* 2005;293(10):1197-1203.
20. Landrigan C.P., Parry G.J., Bones C.B., Hackbarth A.D., Goldmann D.A., Sharek P.J. *Temporal trends in rates of patient harm resulting from medical care.* *N Engl J Med.* 2010 Nov 25;363(22):2124-34.
21. Lecoanet A., Vidal-Trecan G., Prate F., Quaranta J.F., Sellier E., Guyomard A., Seigneurin A., François P. *Assessment of the contribution of morbidity and mortality conferences to quality and safety improvement: a survey of participants' perceptions.* *BMC Health Serv Res.* 2016 May 11; 16:176.
22. Lege Nr. 263 din 27-10-2005 cu privire la drepturile și responsabilitățile pacientului. Publicat: 30-12-2005 în Monitorul Oficial Nr. 176-181 art. 867. Modificat LP156 din 09.06.22, MO194-200/01.07.22 art.358; în vigoare 01.07.22.
23. Leotsakos A., Zheng H., Croteau R., Loeb J.M., Sherman H., Hoffman C., Morganstein L., O'Leary D., Bruneau C., Lee P., Duguid M., Van Der Schaaf T., Schioler T., Braithwaite J., Vincent C., Klazinga N.S. *Standardization in patient safety: the WHO High 5s project.* *Int J Qual Health Care.* 2014 Apr;26(2):109-16.
24. Levztion-Korach O., Frankel A., Alcalai H., Keohane C., Orav J., Graydon-Baker E., Barnes J., Gordon K., Puopulo A.L., Tomov E.I., Sato L., Bates D.W. *Integrating incident data from five reporting systems to assess patient safety: making sense of the elephant.* *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2010 Nov;36(11):402-10.
25. Makary M.A., Daniel M. *Medical error-the third leading cause of death in the US.* *BMJ.* 2016 May 3;353: i2139.
26. Mavroforou A., Michalodimitrakakis E. *Physicians' liability in obstetric and gynecology practice.* *Med Law.* 2005;24(1):1-8.
27. Mello M.M., Chandra A., Gawande A.A., Studdert D.M. *National Costs of The Medical Liability System.* *Health Aff (Millwood).* 2010;29(9):1569-1577.
28. Paterick T.J., Carson G.V., Allen M.C., Paterick T.E. *Medical informed consent: general considerations for physicians.* *Mayo Clin Proc.* 2008;83(3):313-319.
29. Poon E.G., Keohane C.A., Yoon C.S. et al. *Effect of bar-code technology on the safety of medication administration.* *N Engl J Med.* 2010;362(18):1698-1707.
30. *Principles and Practice: Forensic Pathology* by David Dolinak Evan Matshes Emma O. Lew. Ed.: Academic Press, 2005. 616 p.
31. Reason J. *Human error: models and management.* *BMJ.* 2000;320(7237):768-770.
32. Singer S.J., Vogus T.J. *Reducing hospital errors: interventions that build safety culture.* *Annu Rev Public Health.* 2013; 34:373-96.
33. Studdert D.M., Mello M.M., Sage W.M. et al. *Defensive Medicine Among High-Risk Specialist Physicians in a Volatile Malpractice Environment.* *JAMA.* 2005;293(21):2609-2617.
34. The Joint Commission. *Comprehensive Accreditation Manual for Hospitals.* https://www.jointcommission.org/-/media/tjc/documents/standards/r3-reports/r3_22_disclosure_of_unanticipated_outcomes_11_10_20_final2.pdf. Published 2021. Accessed July 23, 2023.
35. Vincent C., Taylor-Adams S., Stanhope N. *Framework for analysing risk and safety in clinical medicine.* *BMJ.* 1998 Apr 25;316(7138):1154-7.
36. Vincent C. *Incident reporting and patient safety.* *BMJ.* 2007 Jan 13;334(7584):51.
37. Vincent C.A., Amalberti R. *Safer Healthcare: Strategies for the Real World.* Springer, 2016.
38. Weingart S.N., Price J., Duncombe D., Connor M., Sommer K., Conley K.A., Bierer B.E., Reid W.M. *Patient-Reported Safety and Quality of Care in Outpatient Oncology.* *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2007 Feb;33(2):83-94.
39. Wong B.M., Etchells E.E., Kuper A., Levinson W., Shojania K.G. *Teaching quality improvement and patient safety to trainees: a systematic review.* *Acad Med.* 2010 Sep;85(9):1425-39.
40. Wu A.W., Boyle D.J., Wallace G., Mazor K.M. *Disclosure of Adverse Events in the United States and Canada: An Update, and a Proposed Framework for Improvement.* *J Public Health Res.* 2013 Dec 1;2(3):e32.
41. Давыдовский И.В. *Врачебные ошибки.* Советская медицина, 1941, № 3, С. 3-10.
42. Лозинский Е.Ю., Шмыкова И.И., Лозинский М.Е. *Ошибки в лекарственной терапии.* Тихоокеанский медицинский журнал. 2006, № 4, С. 41-44.

УДК: 616.-002.5-036.22

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.05>

ЭТАПЫ ВНЕДРЕНИЯ НАЦИОНАЛЬНОГО РЕГИСТРА ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ В РЕСПУБЛИКЕ ТАДЖИКИСТАН

Октам БОБОХОДЖАЕВ¹, др. мед. наук, профессор, главный фтизиатр
Министерства здравоохранения и социальной защиты населения
Республики Таджикистан,

Санъат ШУКУРОВ², заведующий Учебным отделом,

Саёра САИДОВА¹, ассистент

Сурайё ПУЛАТОВА¹, соискатель

¹Кафедра Фтизиопульмонологии, ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет
им. Абуали ибни Сино», Республика Таджикистан

²ГУ «Республиканский учебно-клинический центр семейной медицины»
по Раштской зоне Республики Таджикистан

e-mail: bobokhojaev@mail.ru

Резюме.

Внедрение Национального ТБ регистра в Республике Таджикистан обеспечило качественный сбор, хранение и передачу статистической информации из всех регионов страны в ГУ «Республиканский центр по защите населения от туберкулеза». Национальный ТБ регистр позволил значительно улучшить процесс подготовки отчетов, включая получение своевременной информации по различным запросам: Обеспечил сбор, хранение, обработку данных по больным туберкулезом с лекарственно-чувствительными и устойчивыми формами; Способствовал генерации стандартных статистических отчетов и обеспечение своевременного обмена данными по больным туберкулезом между противотуберкулезными учреждениями различных уровней; Улучшил контроль достоверности информации; Обеспечил устойчивый механизм обмена информацией между лабораториями и клинической службой; Обеспечил проведение анализа информации для управляющих решений и при проведении научных исследований.

Национальный ТБ регистр позволяет своевременно получать результаты лабораторных исследований, что, в частности, значительно сокращает интервал времени от момента диагностики до взятия на лечение, и способствует повышению достоверности регистрации исходов химиотерапии. Национальный ТБ регистр имеет достаточный потенциал для дальнейшего совершенствования.

Ключевые слова: национальный регистр по туберкулезу, статистический отчет, туберкулез.

Summary. Stages of implementation of the National Tuberculosis Registry in the Republic of Tajikistan.

The implementation of the National TB Registry in the Republic of Tajikistan ensured the high-quality collection, storage and transmission of statistical information from all regions of the country to the State Institution “Republican Center for the Protection of the Population from Tuberculosis”. The National TB Registry has significantly improved the reporting process, including obtaining timely information on various requests: Ensured the collection, storage, processing of data on TB patients with drug-sensitive and resistant forms; Contributed to the generation of standard statistical reports and ensuring the timely exchange of data on TB patients between TB institutions at various levels; Improved information reliability control; Provided a stable mechanism for the exchange of information between laboratories and clinical service; Provided analysis of information for management decisions and in scientific research.

The National TB Registry allows timely receipt of laboratory test results, which, in particular, significantly reduces the time interval from the moment of diagnosis to admission for treatment, and contributes to an increase in the reliability of registration of chemotherapy outcomes. The national TB registry has sufficient potential for further improvement.

Key words: national tuberculosis register, statistical report, tuberculosis.

Rezumat. Etapele implementării registrului național al tuberculozei în Republica Tadjikistan

Introducerea Registrului Național al tuberculozei (TB) în Republica Tadjikistan a asigurat colectarea, stocarea și transmiterea de înaltă calitate a informațiilor statistice din toate regiunile țării către Instituția de Stat „Centrul Republican pentru Protecția Populației împotriva Tuberculozei”. Registrul Național al TB a făcut posibilă îmbunătățirea semnificativă a procesului de întocmire a rapoartelor, inclusiv obținerea de informații în timp util cu privire la diverse solicitări: prevăzut pentru colectarea, stocarea, prelucrarea datelor privind bolnavii de TBC cu forme susceptibile și rezistente la medicamente; a contribuit la generarea de rapoarte statistice standard și asigurarea schimbului la timp de date privind pacienții cu TB între instituțiile anti-TB de diferite niveluri; control îmbunătățit al fiabilității informațiilor; a asigurat un

механизм стабилен для обмена информацией между лабораториями и клиническими услугами; а также обеспечен анализ информации для принятия решений по управлению и в ходе осуществления научных исследований.

Национальный регистр ТБ позволяет получить в кратчайшие сроки результаты лабораторных тестов, что, в частности, сокращает интервал времени от момента диагностики до начала лечения и способствует повышению надежности регистрации результатов химиотерапии. Национальный регистр ТБ имеет достаточный потенциал для улучшения обслуживания.

Ключевые слова: национальный регистр туберкулеза, статистический отчет, туберкулез.

Введение.

Республика Таджикистан является страной с высоким уровнем бремени от туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) [4, 6].

Республика Таджикистан отличается тем, что 93% её территории являются горы. Сложные географические, а также и погодные условия (особенно в зимний период) существенно затрудняют обмен данными по туберкулезу как внутри административных единиц, так и на национальном уровне, между врачами и лабораториями, осложняют проведение мониторинга и оценки текущей эпидемиологической ситуации, осуществлять контроль и методическое руководство противотуберкулезными мероприятиями [3].

В настоящее время, использование современных цифровых технологий для сбора, хранения и передачи статистической информации, становится важнейшим компонентом успешной реализации Национальной программы защиты населения от туберкулеза в Республике Таджикистан на период 2021-2025 гг. [2]. Противотуберкулезная служба Республики Таджикистан является одной из немногих служб здравоохранения, которая во многих странах имеет свой Национальный ТБ регистр данных, что является значительным достижением этой службы.

Цель исследования.

Провести анализ этапов внедрения в Республике Таджикистан системы эпидемиологического надзора за туберкулезом посредством Национального ТБ регистра.

Материал и методы.

Нами проведен анализ этапов разработки и внедрения в масштабах всей страны системы эпидемиологического надзора за туберкулезом. В Республике Таджикистан для сбора, хранения и передачи статистической информации по туберкулезу внедрен Национальный регистр данных Open Medical Records System (OpenMRS). Используются также данные Национальной противотуберкулезной программы ГУ «Республиканский центр по защите населения от туберкулеза»

представленные на Региональном симпозиуме по вопросам лечения туберкулеза в Восточной Европе и Центральной Азии (ВЕЦА) «Научный прорыв: решение проблемы лекарственно-устойчивого туберкулеза в наших руках» (2023) [5].

Результаты исследования.

До 2010 года такие важные компоненты противотуберкулезной программы как сбор, хранение и передача основных эпидемиологических данных со всех регионов страны были сопряжены огромными сложностями, связанными с их доставкой, верификацией и аккумулированием. Первый этап внедрения Системы эпидемиологического надзора (СЭН) начался в республике в 2010 г. в рамках пятилетнего проекта Глобального Фонда по борьбе со СПИД, туберкулезом и малярией (2006-2011 гг.). В 2011 г. система электронного ТБ регистра (Е-ТБ) была адаптирована компанией «Interactive Research & Development» (IRD, Пакистан) для осуществления мониторинга ведения когорты больных с МЛУ-ТБ.

Следующим этапом внедрения адаптированной версии Е-ТБ регистра была разработка системы электронного надзора за выявлением, диагностикой и лечением больных ТБ в рамках современных дефиниций и порядка отчетности ВОЗ. Разработчики системы в качестве основы использовали систему OpenMRS. Система OpenMRS является открытым бесплатным ресурсом, который рекомендуется специалистами ВОЗ и других международных организаций в качестве основы для создания национальных систем надзора или электронных регистров. В настоящее время данная система аккумулирует все отраслевые учетно-отчетные данные по туберкулезу и его лекарственно устойчивым формам со всех регионов страны.

На том этапе внедрения системы Е-ТБ регистр в Республике Таджикистан включал модуль «DOTS/DOTS+», который должен был обеспечивать контроль регистрации (выявления и диагностики) и лечения больных, проходящих лечение противотуберкулезными препаратами как первого так и второго ряда. Первоначально система Е-ТБ

была установлена в восьми пилотных сайтах Республики. Организация IRD при поддержке проекта Глобального Фонда по борьбе со СПИД, туберкулезом и малярией обеспечивали установку серверов, налаживание отдельных программных модулей, разработку руководства пользователя, устранение неполадок, а специалисты ВОЗ отвечали за проведение тренингов.

На следующем этапе Министерством здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан была разработана нормативная документация, регулирующая использование регистра. В это же время при технической поддержке Агентства США по международному развитию (USAID) была разработана и утверждена «Инструкция по пересмотренным определениям и порядку заполнения учетно-отчетных форм по туберкулезу согласно последним рекомендациям ВОЗ в рамках реализации Национальной программы защиты населения от туберкулеза в Республике Таджикистан на 2010-2015 годы». Усилиями головного противотуберкулезного учреждения - Республиканского центра защиты населения от туберкулеза было обеспечено введение этих форм в Центрах по защите населения от туберкулеза всех регионов страны, что явилось важным звеном развития системы мониторинга туберкулеза в стране.

Национальный ТБ регистр в настоящее время состоит из двух модулей: ТБ и Лабораторный модуль. Все учреждения противотуберкулезной службы, как клинические, так и лабораторные, имеют доступ к соответствующему модулю этого инструмента. На данный момент система функционирует в 82 точках на национальном уровне, включая районные, областные и Республиканские ТБ центры и лаборатории. На основе введенных данных электронный ТБ регистр формирует квартальные и годовые отчеты, которые представляются в необходимые инстанции (ВОЗ, МЗиСЗН РТ). Основной задачей регистра является регистрация случаев ТБ с сохраненной чувствительностью и лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам с последующим формированием статистических отчетов.

Предыдущая версия электронного ТБ регистра не имела поддержки со стороны сообщества разработчиков. Кроме того, не было возможности производить конфигурацию ТБ регистра без участия разработчика) и использовала устаревшие стандарты связи (нет возможности для интеграции с современными информационными системами). В связи с этим в 2016 г. была начата обновление

до версии 2.5, которая активно поддерживается со стороны сообщества разработчиков и имеет возможность использовать новые стандарты подключения для интеграции с другими информационными системами, не только противотуберкулезной службы, но и общие ИС здравоохранения.

Дальнейшее внедрение Национального ТБ регистра в Республике Таджикистан позволило оптимизировать систему сбора ТБ данных и значительно ускорить ее работу. Система включает «ДОТС/ДОТС+» модули. Благодаря внедрению Национального ТБ регистра время подготовки отчетов сократилось более чем в 2 раза. Электронный регистр по туберкулезу позволяет генерировать отчеты по запросу в короткие сроки, что необходимо для своевременного принятия решений и улучшения качества оказываемых медицинских услуг. Возможность оперативного получения результатов когортного анализа исходов химиотерапии является важным инструментом мониторинга лечения как для районных и областных координаторов, так и для руководителей противотуберкулезных учреждений районного, областного и республиканского уровней.

Обсуждение и выводы.

По определению ВОЗ эпидемиологический надзор – это эпидемиологическое изучение болезни как динамического процесса, включая экологию возбудителя, хозяина, резервуар инфекции, переносчиков, а также установления сложных механизмов распространения и возможных пределов такого распространения [1]. Внедрение Национального ТБ регистра в Республике Таджикистан обеспечило качественный сбор, хранение и передачу статистической информации из всех регионов страны в ГУ «Республиканский центр по защите населения от туберкулеза». Национальный ТБ регистр позволил значительно улучшить процесс подготовки отчетов, включая получение своевременной информации по различным запросам:

- Обеспечил сбор, хранение, обработку данных по больным туберкулезом с лекарственно-чувствительными и устойчивыми формами;
- Способствовал генерации стандартных статистических отчетов и обеспечение своевременного обмена данными по больным туберкулезом между противотуберкулезными учреждениями различных уровней;
- Улучшил контроль достоверности информации;
- Обеспечил устойчивый механизм обмена информацией между лабораториями и клинической службой;

- Обеспечил проведение анализа информации для управляющих решений и при проведении научных исследований.

Национальный ТБ регистр позволяет своевременно получать результаты лабораторных исследований, что, в частности, значительно сокращает интервал времени от момента диагностики до взятия на лечение, и способствует повышению достоверности регистрации исходов химиотерапии. Национальный ТБ регистр имеет достаточный потенциал для дальнейшего совершенствования.

Литература

1. Аксютин Л.П. *Эпидемиологический надзор как основа современного методического и научного подхода к анализу эпидемиологической ситуации по туберкулезу*. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2012; 1(83): 86-92.
2. Отчет о проведении симпозиума ВОЗ «Будущее цифровых систем здравоохранения в Европейском регионе», Копенгаген, Дания. 2019; 6–8.
3. Отчёт ГУ «Республиканский центр по защите населения от туберкулёза», 2022; 32.
4. Руководство по управлению за лекарственно устойчивым туберкулезом в Республике Таджикистан / Утв. Распоряжением МЗиСЗН РТ от 28.05.2019, №379. 2020: 148.
5. Шарипова Ф.Т., Нуров Р.М., Аъзамова Ш.А., Гиёсов А. *Создание в Республике Таджикистан системы эпидемиологического надзора за туберкулезом*. В мат. 10-го Регионального симпозиума по вопросам лечения туберкулеза в Восточной Европе и Центральной Азии (ВЕЦА) «Научный прорыв: решение проблемы лекарственно-устойчивого туберкулеза в наших руках», 2023: 71-73.
6. Global TB Report, WHO, Geneva: 2022.

УДК: 616-002.5:616-002:616.34

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.06>

ОСОБЕННОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ ЛАТЕНТНО ПРОТЕКАЮЩЕЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

Гюлюстан БАБАЕВА канд. мед. наук,

Кенюль КЕРИМОВА канд. мед. наук,

Гамар АХМЕДЗАДЕ

НИИ Легочных Заболеваний МЗ Азербайджанской Республики,

Кафедра Терапии Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования Врачей

им. А.Алиева, г. Баку, Азербайджан

e-mail: konul_macnun@mail.ru

Резюме.

Четверть населения мира имеет латентную туберкулезную инфекцию (ЛТБИ). Системная иммуносупрессия является фактором риска реактивации ЛТБИ и развития активного туберкулеза и такая реактивация сопряжена с риском значительной заболеваемости и смертности. Несмотря на растущую глобальную заболеваемость воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) и использование иммуносупрессивных методов лечения, текущие рекомендации по тестированию и лечению ЛТБИ у пациентов с ВЗК носят бессистемный характер из-за недостатка доказательств. В настоящее время основная трудность в точной диагностике воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) связана с высокой распространенностью заболеваний, приводящих к имитирующим ВЗК поражениям кишечника.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, туберкулез, латентная туберкулезная инфекция, туберкулез кишечника, абдоминальный туберкулез.

Summary. Features of detection of latent tuberculosis infection in patients with inflammatory intestinal diseases.

A quarter of the world's population has latent tuberculosis infection (LTBI). Systemic immunosuppression is a risk factor for the reactivation of LTBI and the development of active tuberculosis, and such reactivation is associated with a substantial risk of morbidity and mortality. Despite the growing global prevalence of inflammatory bowel diseases (IBD) and the use of immunosuppressive therapies, current recommendations for LTBI testing and treatment in IBD patients lack a systematic approach due to a lack of evidence. Currently, the main challenge in accurately diagnosing inflammatory bowel diseases (IBD) is the high prevalence of conditions that lead to intestinal lesions mimicking IBD.

Keywords: inflammatory bowel diseases, tuberculosis, latent tuberculosis infection, gastrointestinal tuberculosis, abdominal tuberculosis.

Rezumat. Caracteristici de detecție a infecției tuberculoase latente la pacienții cu boli inflamatorii intestinale.

Un sfert din populația lumii are infecție latentă cu tuberculoză (LTBI). Imunosupresia sistemică este un factor de risc pentru reactivarea LTBI și dezvoltarea tuberculozei active, iar o astfel de reactivare este asociată cu un risc de morbiditate și mortalitate semnificativă. În ciuda creșterii incidenței globale a bolii inflamatorii intestinale (IBD) și a utilizării terapiei imunosupresoare, recomandările actuale pentru testarea și tratarea LTBI la pacienții cu IBD sunt inconsecvente din cauza lipsei de dovezi. În prezent, principala dificultate în diagnosticul precis al bolilor inflamatorii intestinale (IBD) este asociată cu prevalența ridicată a bolilor care duc la leziuni intestinale care imită IBD.

Cuvinte cheie: boală inflamatorie intestinală, tuberculoză, infecție tuberculoasă latentă, tuberculoză intestinală, tuberculoză abdominală.

Введение.

Туберкулез (ТБ) является серьезной глобальной проблемой здравоохранения и инфекционной причиной смерти: в 2019 г. во всем мире погибло 1,2 миллиона лиц, не инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [49]. После контакта с *Mycobacterium tuberculosis* спектр естественного прогрессирования заболевания варьирует от немедленного очищения организма

до первичной острой инфекции. У большинства инфицированных пациентов иммунный ответ «организм-хозяин» останавливает дальнейший рост микобактерий туберкулеза путем образования гранулем, что приводит к скрытой или латентной туберкулезной инфекции (ЛТБИ) [40]. У лиц с ЛТБИ заболевание протекает бессимптомно, но сохраняется риск реактивации и развитие активного туберкулеза. По оценкам, это происходит

примерно у 5–10% общего иммунокомпетентного населения в течение жизни [31]. Важно отметить, что, по оценкам, ЛТБИ затрагивает четверть населения мира [21,46].

Диагностика ЛТБИ открывает окно возможностей как для лечения, так и предотвращения тяжелых осложнений воспалительных заболеваний кишечника, в том числе и формирование группы пациентов- «не ответчиков» на базисную терапию. Такое лечение предотвращает реактивацию и последующее развитие активной туберкулезной инфекции, которая сопряжена с риском значительной заболеваемости и факторов смертности [5,32,50]. Лечение предотвращает передачу инфекции и является важным компонентом ликвидации ТБ в странах с низким уровнем заболеваемости [45,50].

Основным фактором риска реактивации ТБ у пациентов с ЛТБИ является иммуносупрессия или иммунная недостаточность, причем последняя включает первичные иммунодефицитные заболевания и вторичный иммунодефицит. Пациенты с ВЗК довольно часто нуждаются в иммуносупрессивной терапии, включая кортикостероиды, тиопурины, антагонисты фактора некроза опухоли (ФНО), ингибиторы янус-киназ («малые молекулы»), таргетную низкомолекулярную терапию. Эти методы лечения могут воздействовать на иммунологические пути, являющиеся неотъемлемой частью контроля антимикобактериальной активности [29,38]. С другой стороны, мальабсорбция, изменения в нутритивном статусе и активность болезни являются модифицируемыми факторами риска ВЗК, которые самостоятельно могут привести к формированию иммуносупрессивного состояния и повышенному риску оппортунистической инфекции [38].

Учитывая такие риски, удивительно, что рекомендации о том, кто и как должен проводить скрининг на ЛТБИ и вести его у пациентов с ВЗК, носят несколько эмпирический характер. Кроме того, в их реализации наблюдается значительная неоднородность в отношении некоторых важных вопросов: кто должен проходить скрининг, времени его проведения по отношению к началу иммуносупрессивной терапии и ее продолжительности, а также последующих оценок. Неизвестно, является ли наличие одного ВЗК достаточным основанием для скрининга, но в клинической практике начало приема системно действующих иммуномодулирующих препаратов, по-видимому, является триггером для решения вопроса о ЛТБИ. В результате существующих таких неопределенностей данные пациентов с ЛТБИ исключают из протоколов исследований большинства стран (где ТБ встречается очень редко), и формируется не-

хватка реальных данных, которые бы информировали бы клиницистов с точки зрения риска и клинического подхода.

Диагноз ЛТБИ ставится на основании истории болезни, лабораторных анализов и визуализации. Во-первых, пациенты должны быть проверены на наличие факторов риска прошлого воздействия, включая симптомы, личный анамнез и историю поездок в эндемичные регионы. На ЛТБИ указывают доказательства устойчивого иммунологического ответа на антигены *Mycobacterium tuberculosis*, туберкулиновая кожная проба (TST), кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (препаратом Диаскинтест) и другими препаратами, содержащими белки ESAT-6 и CFP-10 или анализ высвобождения гамма-интерферона (IGRA) при отсутствии активной туберкулезной инфекции клинически и рентгенологически [1,10,27,35,51]. Скрининг может немного различаться в зависимости от того, проживает ли пациент в эндемичных или неэндемичных по туберкулезу регионах [8,15,19,30,37,42].

Не существует золотого стандарта теста для диагностики ЛТБИ; туберкулиновая кожная проба (ТКП/TST) и квантифероновый тест (IGRA) имеют свои преимущества и недостатки [29,32].

Цель.

Провести сравнительный анализ методов скрининга и диагностики латентной туберкулезной инфекции, абдоминального туберкулеза у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.

Материал и методы.

Для раскрытия темы использованы данные метаанализов, систематических обзоров и основные положения существующих клинических рекомендаций и консенсусов, представленных в PubMed / Medline по ВЗК и ЛТБИ, туберкулезу системы пищеварения. Поиск источников проводился по ключевым словам: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, tuberculosis, latent tuberculosis infection, tuberculosis of the digestive system, intestinal tuberculosis, abdominal tuberculosis / воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, туберкулез, латентная туберкулезная инфекция, туберкулез пищеварительной системы, туберкулез кишечника, абдоминальный туберкулез.

Результаты и обсуждение

Туберкулиновая кожная проба

Это внутрикожная инъекция очищенного от туберкулина белкового производного (PPD), вызывает реакцию гиперчувствительности, опосредованную Т-клетками, у пациентов с предшеству-

ющим контактом с туберкулезом, что приводит к образованию области уплотнения в месте инъекции в течение 48–72 часов. Затем квалифицированный врач измеряет диаметр уплотнения. Пороговые значения для положительного результата теста основаны на до тестовой вероятности ЛТБИ у пациента, а также на вероятности его прогрессирования в активную форму ТБ.

Пороговые диагностические значения: [42,50]:

≥ 5 мм - у детей младше 5 лет и лиц с ослабленным иммунитетом (т.е. инфицированных ВИЧ или находящихся на иммуносупрессивной терапии, в том числе при приеме ингибиторов ФНО, химиотерапии и преднизолона >15 мг/день);

≥ 5 мм, но < 10 мм - у пациентов с высокой вероятностью инфицирования и высоким риском прогрессирования;

≥ 10 мм, но < 15 мм - у пациентов, которые могут быть инфицированы и имеют риск прогрессирования от низкого до среднего;

≥ 15 мм - у пациентов, которые инфицированы, с высоким риском прогрессирования.

Хотя существуют национальные критерии положительных пороговых значений туберкулиновой кожной пробы и некоторые из них приведены в Таблице 1.

Недостатки данного метода включают необходимость проведения теста обученным персоналом, риск субъективности клинициста при интерпретации теста и необходимость последующего визита для оценки реакции на инъекцию PPD. Ложноположительные результаты могут быть получены в случае, если у человека есть микобактериальная инфекция, не связанная с туберкулезом, или если он ранее был вакцинирован БЦЖ. И наоборот, ложноотрицательные результаты могут быть получены у лиц с фармакологической иммуносупрессией или иммунодефицитом, недавней

вакцинацией против кори, эпидемического паротита и краснухи, или у лиц с недавним контактом с туберкулезом.

Анализ высвобождения гамма-интерферона (квантифероновый тест/ T-Spot TB/IGRA)

Это анализ включает в себя тестирование крови пациента на Т-клеточный ответ с высвобождением гамма-интерферона на антигены, специфичные для *Mycobacterium tuberculosis* [13,27,30,45]. IGRA дороже, чем TST, и требует венепункции. Существуют два разных IGRA: QuantiFERON Gold (In-Tube и Gold Plus) и T-Spot TB. В тестах QuantiFERON используются специальные пробирки для сбора крови, содержащие специфические антигены ТБ, а затем измеряется продукция гамма-интерферона циркулирующими Т-лимфоцитами, производя подсчет числа, присутствующего в собранных образцах. Оба теста измеряют сенсибилизацию Т-клеток к антигенам ТБ через интерферон-гамма-ответы и здесь считаются фактически эквивалентными.

IGRA может иметь неопределенные результаты. Это относится к неспособности положительного или отрицательного контроля митогена вызвать ожидаемый ответ гамма-интерферона. Две возможности, делающие тест неинтерпретируемым, включают сильную реакцию на отрицательный контроль или слабую реакцию на положительный контроль.

Наличие диагноза ВЗК само по себе, по-видимому, не приводит к повышенной вероятности неопределенного результата, но пациенты, у которых наблюдается обострение ВЗК или активная иммуносупрессия (особенно при дозах преднизолона, эквивалентных ≥ 20 мг/день), по-видимому, находятся в большом риске [8,15,37,48]. Одно из исследований, оценивающее 3002 пациентов, прошедших тестирование с помощью IGRA, показало

Таблица 1.

Положительные пороговые значения туберкулиновой кожной пробы [13]

Положительный туберкулиновый кожный тест	Страна
≥ 5 мм	Бразилия, Испания, Италия, Канада
≥ 10 мм у БЦЖ вакцинированных ≥ 5 мм у БЦЖ не вакцинированных	Китай, Тайвань
≥ 10 мм в общей популяции ≥ 5 мм у иммуносупрессированных	Тайвань
≥ 10 мм	Северная Корея, Франция, Япония
≥ 15 мм в общей популяции ≥ 10 мм или ≥ 5 мм у иммуносупрессированных	Саудовская Аравия
≥ 15 мм у БЦЖ вакцинированных ≥ 6 мм у БЦЖ не вакцинированных	Великобритания

неопределенные или сомнительные результаты у 107 пациентов (3,6%). Неопределенные результаты были более вероятны у лиц, протестированных до начала биологической терапии, по сравнению с другими группами, что может отражать одновременный прием иммунодепрессантов или влияние активности основного заболевания. 23% неопределенных и 9% неопределенных случаев, что подчеркивает сложность интерпретации этих результатов.

Есть две стратегии, которым можно следовать после получения неопределенного ответа теста IGRA. Во-первых, IGRA следует повторить один раз, используя тот же тест, который был выполнен изначально. В идеале повторное тестирование следует проводить после разрешения обострения заболевания и/или после прекращения приема кортикостероидов и не ранее, чем через 8 недель после первоначального тестирования. Однако пациентов с высоким риском следует направлять к фтизиатру для получения рекомендаций по лечению. Второй вариант - выполнить TST после неопределенного ответа IGRA. Хотя это допустимый метод скрининга, а ТКП надежна после теста IGRA, важно отметить, что результат IGRA не надежен после ТКП, поскольку ТКП может «стимулировать» иммунный ответ через 3 дня [47].

Сравнение результатов анализа

Исследования, непосредственно сравнивающие ТКП и IGRA в одних и тех же популяциях, не позволили сделать окончательный вывод о том, что один из них лучше другого [2,4,11,12,41]. Мета-анализ, включавший пациентов с ВЗК, продемонстрировал умеренное или сильное соответствие между ТКП и IGRA на уровне 85% (доверительный интервал 95%) [ДИ] 77–90 %) [23]. Рекомендации варьируются в зависимости от руководств: более старые руководства рекомендуют использование ТКП [6,7,16,25,33,34], в то время как более поздние руководства одобряют использование IGRA [9,20,43]. Всемирная организация здравоохранения рекомендует ТКП или IGRA в качестве эквивалентных вариантов, с местными практическими факторами, определяющими, какой тест следует использовать. В некоторых руководствах предлагается использовать оба метода, чтобы максимизировать диагностический результат с учетом более вероятного высокого уровня ложноположительных результатов [14,18,24,32,45].

Визуализация

Скрининг на ТБ также включает клиническое обследование и лучевую диагностику грудной

клетки [15,27,38,33,45]. Рентген грудной клетки имеет хорошую чувствительность, но низкую специфичность; у пациентов с рентгенологическими признаками ТБ на рентгенограмме грудной клетки компьютерную томографию (КТ) можно использовать для разграничения между активным и латентным туберкулезом [36] и выявления ложноположительных результатов [26,44]. КТ органов грудной клетки также используется в качестве инструмента скрининга вместо рентгенографии во многих странах, эндемичных по ТБ, или в случаях, когда подозрение на ЛТБИ является высоким, когда риск ложноотрицательных результатов вызывает большую озабоченность. Обоснование этого выдвинуто на первый план в ретроспективном исследовании пациентов с ВЗК в Китае, у 28% из которых была обнаружена ЛТБИ на КТ органов грудной клетки, с совпадением между серологическим анализом и визуализацией [17]. Кроме того, одно из исследований в Индии показывает, что в эндемичных по туберкулезу районах риск реактивации ТБ после начала терапии анти-ФНО можно значительно снизить с помощью строгой стратегии скрининга, включающей сбор анамнеза, ТКП, IGRA, рентгенографию и КТ грудной клетки [22].

Таким образом, как было уже изложено выше скрининг ЛТБИ у пациентов с ВЗК необходим. Но как поступать клиницисту в данных случаях: какие пациенты должны быть привлечены к скринингу ЛТБИ и лечению, как в группе иммуносупрессированных пациентов проводить поиск, каков в данных случаях алгоритм поиска ЛТБИ и дальнейшего наблюдения у пациентов с ВЗК? Ответы на данные вопросы представлены в рисунках 1, 2, 3.

Литература

1. Agarwal S, Das SK, Agarwal GG, Srivastava R. *Steroids decrease prevalence of positive tuberculin skin test in rheumatoid arthritis: implications on anti-TNF therapies*. Interdiscip Perspect Infect Dis 2014; 2014:430134, 1, 5.
2. Amanullah F., Ashfaq M., Khawaja S., Parekh A., Salahuddin N., Lotia-Farrukh I., Khan A.J., Becerra M.C. *High tuberculosis prevalence in children exposed at home to drug-resistant tuberculosis*. Int J Tuberc Lung Dis. 2014; 18(5): 520– 7.
3. Australian Government Department of Health. *National position statement for the management of latent tuberculosis infection*. Australian Government Department of Health. Available from: <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cdi4103-d>.
4. Ayles H., Schaap A., Nota A., Sismanidis Ch., Tembwe R., Haas P.D., Muyoyeta M., Beyers N., Godfrey-Faussett P. *Prevalence of tuberculosis, HIV and*

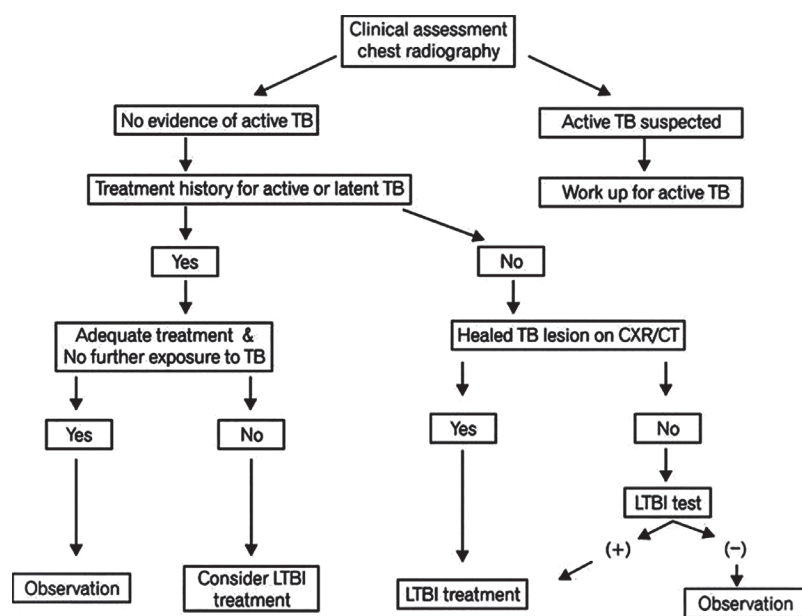


Рисунок 1. Алгоритм отбора кандидатов, нуждающихся в лечении латентной туберкулезной инфекции (ЛТБИ). TB, tuberculosis; CXR, chest radiography; CT, computed tomography (адаптировано по Shim T.S..) [19]

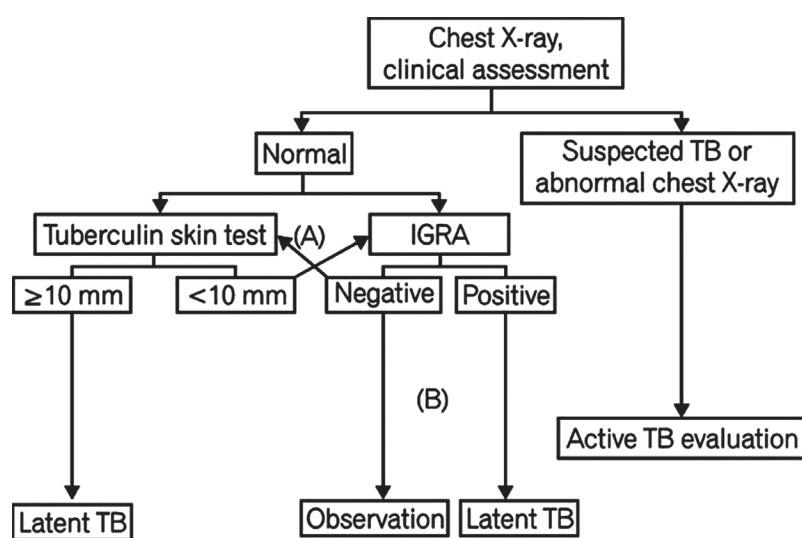


Рисунок 2. Диагностика латентной туберкулезной инфекции (ЛТБИ) у взрослых с ослабленным иммунитетом (адаптировано по Shim T.S.) [19].

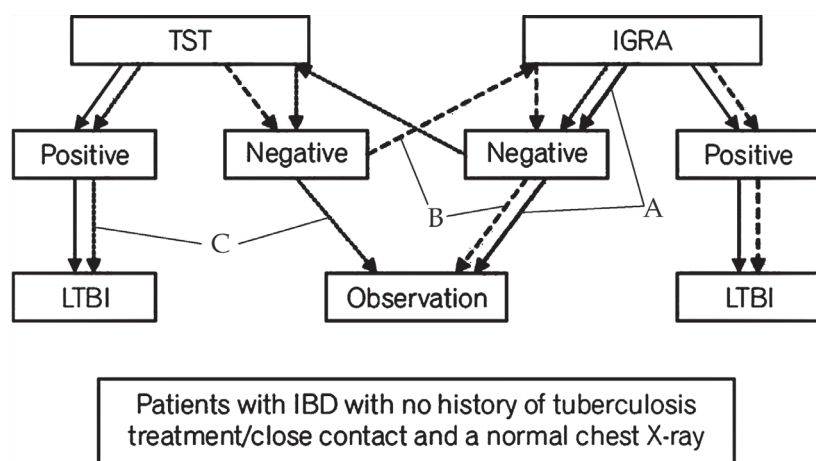


Рисунок 3. Алгоритм диагностики латентной туберкулезной инфекции у больных ВЗК. А – если в анамнезе имеется прививка БЦЖ; В – начните с туберкулиновой кожной пробы (ТКП); С – начните с анализа высвобождения гамма-интерферона (IGRA). ЛТБИ, латентная туберкулезная инфекция. (адаптировано по Dong Il et al.)

- respiratory symptoms in two Zambian communities: implications for tuberculosis control in the era of HIV. *PLoS ONE*. 2009; 4(5):e5602.
5. Bastian I, Shephard L, Lumb R. *Revised guidelines for Australian laboratories performing mycobacteriology testing*. *Commun Dis Intellig*. 2021; 44. <http://dx.doi.org/10.33321/cdi.2020.44.2>
 6. Beglinger Ch., Dudler J., Mottet Ch., Nicod L., Seibold F., Villiger P.M., Zellweger J.-P. *Screening for tuberculosis infection before the initiation of an anti-TNF-alpha therapy*. *Swiss Med Wkly*. 2007; 137(43-44): 620-2.
 7. British Thoracic Society standards of care C. *BTS recommendations for assessing risk and for managing mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment*. *Thorax*. 2005; 60(10): 800-5.
 8. Brown J., Kumar K., Reading J., Harvey J., Murthy S., Capocci S., Hopkins S., Seneviratne S., Cropley I., Lipman M. *Frequency and significance of indeterminate and borderline quantiferon gold TB IGRA results*. *Eur Respir J*. 2017; 50(4): 1701267.
 9. Cantini F., Nannini C., Niccoli L., Iannone Fl., Delogu G., Garlaschi G., Sanduzzi A., Matucci A., Prignano F., Conversano M., Goletti D., SAFE BIO (Italian Multi-disciplinary Task Force for Screening of Tuberculosis Before and During Biologic Therapy). *Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice*. *Autoimmun Rev*. 2015; 14(6): 503-9.
 10. Chekich C., Aslan F., Vatansever S., Topal F., Yüksel E.S., Alper E., Dallı A., Ünsal B. *Latent tuberculosis screening tests and active tuberculosis infection rates in Turkish inflammatory bowel disease patients under anti-tumor necrosis factor therapy*. *Ann Gastroenterol*. 2015; 28(2): 241-6.
 11. Corbett E.L., Zezai A., Cheung Y.B., Bandason T., Dauya E., Munyati Sh.S., Butterworth A.E., Rusikaniko S., Churchyard G.J., Mungofa St., Hayes R.J., Mason P.R. *Provider-initiated symptom screening for tuberculosis in Zimbabwe: diagnostic value and the effect of HIV status*. *Bull World Health Organ*. 2010; 88(1): 13-21.
 12. Doherty SD, Van Voorhees A, Lebwohl MG, Korman NJ, Young MS, Hsu S. *National Psoriasis Foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients with psoriasis treated with systemic and biologic agents*. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 59(2): 209-17.
 13. Dong Il Park Takakazu Hisamatsu Tadakazu Hisamatsu Minhu Chen et al. *Asian organization for Crohn's and Colitis and Asia Pacific Association of Gastroenterology consensus on tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease receiving anti-tumor necrosis factor treatment. Part 1: Risk assessment*. *Intestinal Res*. 2018; 16(1):4-16.
 14. Duarte R., Campainha S., Cotter J., Rosa B., Varela P., Correia A., Canhão H., Fonseca J. E. *Position paper on tuberculosis screening in patients with immune mediated inflammatory diseases candidates for biological therapy*. *Acta Reumatol Port*. 2012; 37(3): 253-9.
 15. Fehily S.R., Al-Ani A.H., Abdelmalak J., Rentch C., Zhang E., Denholm J., Johnson D., Ng S. C., Sharma V., Rubin D.T., Gibson P.R., Christensen B. *Review article: latent tuberculosis in patients with inflammatory bowel diseases receiving immunosuppression—risks, screening, diagnosis and management*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022; 56: 6-27.
 16. Fonseca J.E., Lucas H., Canhão H., Duarte R., Santos M.J., Villar M., Faustino A., Raymundo E. *Recommendations for the diagnosis and treatment of latent and active tuberculosis in inflammatory joint diseases candidates for therapy with tumor necrosis factor alpha inhibitors - March 2008 update*. *Rev Port Pneumol*. 2008; 14(2): 271-83.
 17. Ford A.C., Bernstein Ch.N., Khan Kh.J., Abreu M.T., Marshall J.K., et al. *Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis*. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106(4): 590-9.
 18. Fujikawa A., Fujii T., Mimura S., Takahashi R., Sakai M., et al. *Tuberculosis contact investigation using interferon-gamma release assay with chest x-ray and computed tomography*. *PLoS ONE*. 2014; 9(1):e85612.
 19. Hakimian S, Popov Y, Rupawala A, Salomon-Escoto K, Hatch S, et al. *The conundrum of indeterminate QuantiFERON-TB Gold results before anti-tumor necrosis factor initiation*. *Biol Targets Ther*. 2018; 12: 61- 67. <http://dx.doi.org/10.2147/btt.s150958>
 20. Hodkinson B, Van Duuren E, Pettipher C, Kalla A, South African R, Arthritis A. *South African recommendations for the management of rheumatoid arthritis: an algorithm for the standard of care in 2013*. *S Afr Med J*. 2013; 103(8 Pt 2): 576-85.
 21. Houben RM, Dodd PJ. *The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling*. *PLoS Med*. 2016; 13(10):e1002152.
 22. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, Choi HK. *Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis*. *Arthritis Care Res*. 2006; 55(1): 19-26.
 23. Kavanagh PM, Gilmartin JJ, O'Donnell J, O'Flanagan D. *Tumour necrosis factor-alpha and tuberculosis: guidance from the national TB advisory Committee*. *Ir Med J*. 2008; 101(1): 6-7.
 24. Keith PJ, Wetter DA, Wilson JW, Lehman JS. *Evidence-based guidelines for laboratory screening for infectious diseases before initiation of systemic immunosuppressive agents in patients with autoimmune bullous dermatoses*. *Br J Dermatol*. 2014; 171(6): 1307-17.
 25. Koike R, Takeuchi T, Eguchi K, Miyasaka N. *Japan College of R. update on the Japanese guidelines for the use of infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis*. *Mod Rheumatol*. 2007; 17(6): 451-8.
 26. Kumar P, Vuyyuru SK, Kante B, Sahu P, Goyal S, Madhu D. et al. *Stringent screening strategy significantly reduces reactivation rates of tuberculosis in patients with inflammatory bowel disease on anti-TNF*

- therapy in tuberculosis endemic region.* Aliment Pharmacol Ther. 2022; 55 (11):1431-1440.
27. Lewinsohn D.M., Leonard M.K., LoBue Ph.A., Cohn D.L., Daley Ch.L., Desmond E., Keane J., Lewinsohn D.A., Loeffler A.M., Mazurek G.H., O'Brien R.J., Pai M., Richeldi L., Salfinger M., Shinnick T.M., Sterling T.R., Warshauer D.M., Woods G.L. *Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention clinical practice guidelines: diagnosis of tuberculosis in adults and children.* Clin Infect Dis. 2017; 64(2): 111–5.
 28. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. *ACG clinical guideline: Management of Crohn's disease in adults.* Am J Gastroenterol. 2018; 113 (4): 481–517.
 29. Lorenzetti R., Zullo A., Ridola L., Diamanti A.P., Laganà B., Gatta L., Migliore A., Armuzzi A., Hassan C., Bruzzese V. *Higher risk of tuberculosis reactivation when anti-TNF is combined with immunosuppressive agents: a systematic review of randomized controlled trials.* Ann Med. 2014; 46(7): 547–54.
 30. Mazurek G.H., Jereb J., Vernon A., LoBue Ph., Goldberg St., Castro K.; IGRA Expert Committee; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection - United States, 2010.* MMWR Recomm Rep. 2010; 59(RR-5): 1–25.
 31. Menzies NA, Cohen T, Salomon JA. *Evidence sources on the natural history of latent tuberculosis infection.* Lancet Infect Dis. 2018; 18(8): 834–5.
 32. Mir Viladrich I., Tello E.D., Solano-López G., Longo Fr.J.L., Samso C.T., Martínez P.S., Lacasa X.M., Gasalla M.G., Sargatal J.D., Guillén-Arias M., García J.M. *Consensus document on prevention and treatment of tuberculosis in patients for biological treatment.* Arch Bronconeumol. 2016; 52(1): 36–45.
 33. Mok CC, Tam LS, Chan TH, Lee GK, Li EK. *Management of rheumatoid arthritis: consensus recommendations from the Hong Kong Society of Rheumatology.* Clin Rheumatol. 2011; 30 (3): 303–12.
 34. Nordgaard-Lassen I., Dahlerup J.F., Belard E., Gerstoft J., Kjeldsen J., Kragballe K., Ravn P., Sørensen I.J., Theede K., Tjellesen L. *Guidelines for screening, prophylaxis and critical information prior to initiating anti-TNF-alpha treatment.* Dan Med J. 2012; 59 (C4480): 2011.
 35. Papay P., Eser Al., Winkler S., Frantal S., Primas Ch., Miehsler W., Novacek G., Vogelsang H., Dejacó Cl., Reinisch W. *Factors impacting the results of interferon-gamma release assay and tuberculin skin test in routine screening for latent tuberculosis in patients with inflammatory bowel diseases.* Inflamm Bowel Dis. 2011; 17(1): 84–90.
 36. Piccazzo R, Paparo F, Garlaschi G. *Diagnostic accuracy of chest radiography for the diagnosis of tuberculosis (TB) and its role in the detection of latent TB infection: a systematic review.* J Rheumatol Suppl. 2014; 91: 32–40.
 37. Qumseya BJ, Ananthakrishnan AN, Skaros S, Bonner M, Issa M, Zadornova Y, et al. *QuantIFERON TB gold testing for tuberculosis screening in an inflammatory bowel disease cohort in the United States.* Inflamm Bowel Dis 2011; 17(1): 77–83.
 38. Rahier J.F., Magro F., Abreu C., Armuzzi A., Ben-Horin S., Chowers Y., Cottone M., de Ridder L., Doherty G., Ehehalt R., Esteve M., Katsanos K., Lees C.W., Macmahon E., Moreels T., Reinisch W., Tilg H., Tremblay L., Veereman-Wauters G., Vige N., Yazdanpanah Y., Eliakim R., Colombel J.F.; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). *Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease.* J Crohn's Colitis. 2014; 8(6): 443–68
 39. Ran Z., Wu K., Matsuoka K., Jeon Y.T., Wei Sh.Ch., et al. *Asian Organization for Crohn's and colitis and Asia Pacific Association of Gastroenterology practice recommendations for medical management and monitoring of inflammatory bowel disease in Asia.* J Gastroenterol Hepatol. 2020; 36: 637–45.
 40. Rao M., Ippolito G., Mfinanga S., Ntoumi Fr., Yeboah-Manu D., Vilaplana Cr., Zumla A., Maeurer M. *Latent TB infection (LTBI) - mycobacterium tuberculosis pathogenesis and the dynamics of the granuloma battleground.* Int J Infect Dis. 2019; 80S: S58–61.
 41. Shahidi N, Fu YT, Qian H, Bressler B. *Performance of interferon-gamma release assays in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis.* Inflamm Bowel Dis. 2012; 18(11): 2034–42.
 42. Shim T.S.. *Diagnosis and Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Patients with Inflammatory Bowel Diseases due to Initiation of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy.* Intestinal Res. 2014; 12(1):12-19.
 43. Smith C.H., Anstey A.V., Barker J.N., Burden A.D., Chalmers R.J.G., Chandler D.A., Finlay A.Y., Griffiths C.E.M., Jackson K., McHugh N.J., McKenna K.E., Reynolds N.J., Ormerod A.D. *British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009.* Br J Dermatol. 2009; 161(5): 987–1019.
 44. Song D.J., Tong J.L., Peng J.Ch., Cai Ch.W., Xu X.T., et al. *Tuberculosis screening using IGRA and chest computed tomography in patients with inflammatory bowel disease: a retrospective study.* J Dig Dis. 2017; 18(1): 23–30.
 45. Tahiri M., Goh K.L., Abbas Z., Epstein D., Min-Hu Ch., Mulder Ch., Puri A., Schultz M., LeMair A. *Digestive tract tuberculosis.* World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, 2021, p.1-32
 46. Trauer J.M, Moyo N., Tay E.-L., Dale K., Ragonnet R., McBryde E.S., Denholm J.T. *Risk of active tuberculosis in the five years following infection...15%?* Chest. 2016; 149 (2): 516–25.
 47. van Zyl-Smit RN, Zwerling A, Dheda K, Pai M. *Within-subject variability of interferon-g assay results for tuberculosis and boosting effect of tuberculin skin testing: a systematic review.* PLoS ONE. 2009; 4(12):e8517.

48. Vortia E., Uko V.E., Yen-Lieberman B., Frawley J., Worley S.E., Danziger-Isakov L., Kaplan B., Mahajan L. *Low indeterminate rates associated with use of the QuantiFERON-TB gold in-tube test in children with inflammatory bowel disease on long-term infliximab*. Inflamm Bowel Dis. 2018; 24(4): 877– 82.
49. World health organisation. *Global tuberculosis report*. Geneva: World Health Organisation; 2021.
50. World Health Organisation. *Latent TB Infection: Updated and consolidated guidelines for programmatic management*. Geneva: WHO; 2018. Report No.: WHO/CDS/TB/2018.4.
51. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. *Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection*. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

УДК: 614.446.1

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.07>

ОПЫТ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНОЙ СЛУЖБЫ ПРИ ВОЗМОЖНЫХ ВСПЫШКАХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С УЧЁТОМ ИЗВЛЕЧЕННЫХ УРОКОВ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

Октам БОБОХОДЖАЕВ, др. мед. наук, профессор, главный фтизиатр
Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан,
Салохиддин РАДЖАБЗОДА, др. мед. наук, профессор
Сурайё ПУЛАТОВА, соискатель,
Саёра САИДОВА, ассистент

¹Кафедра Фтизиопульмонологии, ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет
им. Абуали ибни Сино», Республика Таджикистан

²ГУ «Республиканский учебно-клинический центр семейной медицины»
по Раштской зоне Республики Таджикистан

e-mail: bobokhojaev@mail.ru

Резюме.

Проведен анализ извлеченных уроков в период пандемии COVID-19 и усовершенствовано предоставление лечебно-профилактических услуг населению в учреждениях здравоохранения при вероятных чрезвычайных ситуациях в связи с возможными вспышками респираторных инфекционных заболеваний в Республике Таджикистан используя опыт противотуберкулезной службы.

В период пандемии COVID-19 единичные работники противотуберкулезных учреждений отразили связь заболевания коронавирусной инфекцией с контактами на работе. Научно доказана взаимосвязь динамики снижения заболеваемости туберкулезом работников конкретных лечебно-профилактических учреждений с объемом внедренных интервенций по противотуберкулезному инфекционному контролю, который в комплексе с другими противоэпидемическими мероприятиями играет существенную роль в снижении риска распространения туберкулезной инфекции и является важнейшим элементом защиты здоровья медицинских работников. Опыт противотуберкулезных учреждений по соблюдению правил и норм инфекционного контроля может быть использован при подготовке систем здравоохранения к различным вероятным вспышкам респираторных инфекций.

Ключевые слова: пандемия COVID-19, вспышки респираторных инфекций, туберкулезная инфекция.

Summary. Tuberculosis experience in possible respiratory infectious disease outbreaks with lessons learned during the COVID-19 pandemic.

The analysis of the lessons learned during the COVID-19 pandemic was carried out and the provision of treatment and preventive services to the population in health care facilities was improved in case of possible emergencies in connection with possible outbreaks of respiratory infectious diseases in the Republic of Tajikistan using the experience of the anti-tuberculosis service.

During the COVID-19 pandemic, individual employees of anti-tuberculosis facilities reflected the relationship of coronavirus infection with contacts at work. The relationship between the dynamics of reducing the incidence of tuberculosis among employees of specific medical institutions and the volume of implemented interventions for anti-tuberculosis infection control, which, in combination with other anti-epidemic measures, plays a significant role in reducing the risk of spreading tuberculosis infection and is an essential element of protecting the health of medical workers, has been scientifically proven. The experience of TB facilities in complying with infection control rules and regulations can be used to prepare health systems for various likely outbreaks of respiratory infections.

Keywords: COVID-19 pandemic, outbreaks of respiratory infections, tuberculosis infection.

Rezumat. Experiența serviciului de tuberculoză în timpul posibilelor focare de boli respiratorii infecțioase, ținând cont de lecțiile învățate în timpul pandemiei de COVID-19.

S-a efectuat analiza lecțiilor învățate în timpul pandemiei COVID-19 și a fost îmbunătățită furnizarea de servicii de tratament și prevenire a populației în unitățile de îngrijire a sănătății în cazul unor eventuale urgențe în legătură cu eventualele focare de boli infecțioase respiratorii în Republica Tadjikistan, utilizând experiența serviciului antituberculos.

În timpul pandemiei COVID-19, unici angajați ai unităților antituberculoză au reflectat relația dintre infecția cu coronavirus și contactele de la locul de muncă. A fost dovedit științific că relația dintre dinamica reducerii incidenței tuberculozei în rândul angajaților instituțiilor medicale specifice și volumul intervențiilor implementate pentru controlul infecției antituberculoase, care, în combinație cu alte măsuri antiepidemice, joacă un rol semnificativ în reducerea riscului de răspândire a infecției tuberculoase și este un element esențial al protecției sănătății lucrătorilor medicali. Experiența instituțiilor de tuberculoză în respectarea regulilor și reglementărilor de control al infecțiilor poate fi folosită pentru a pregăti sistemele de sănătate pentru diferite focare posibile de infecții respiratorii.

Cuvinte cheie: pandemia COVID-19, focare de infecții respiratorii, infecție tuberculoasă.

Введение.

В глобальном масштабе пандемия COVID-19 выявила системные недостатки в инфраструктуре, цепочках поставок, готовности и действиях правительства, человеческих ресурсах и системах общественного здравоохранения, среди прочего. Среди других неудач в борьбе со вспышкой вируса стало ясно, что многие медицинские учреждения плохо оборудованы и не готовы справиться с наплывом пациентов, а также имеют неадекватные медико-эпидемиологические подготовки для надлежащего ухода за пациентами, что привело к повышенной заболеваемости и смертности медицинских работников от коронавирусной инфекции. Типичной моделью аэрогенной инфекции, для проведения профилактических «учений» по подготовке системы здравоохранения к очередным пандемиям, является противотуберкулезная служба [1, 2, 5]. Данная служба имеет большинство схожих этио-патогенетических механизмов с коронавирусной инфекцией [3, 4]. В связи с этим, чрезвычайно актуальной инициативой является изучение опыта, достижений и проблем профилактики распространения туберкулезной инфекции в обществе, чтобы использовать их в качестве модели при совершенствовании системы здравоохранения в плане быстрого реагирования на вероятные вспышки новых инфекционных заболеваний [6, 7].

Цель исследования.

Провести анализ извлеченных уроков в период пандемии COVID-19 и совершенствовать предоставление лечебно-профилактических услуг населению в учреждениях здравоохранения при вероятных чрезвычайных ситуациях в связи с возможными вспышками респираторных инфекционных заболеваний в Республике Таджикистан (РТ) используя опыт противотуберкулезной службы.

Материал и методы.

В данной работе изучены Национальное руководство по противотуберкулезному инфекционному контролю, Отчёты национальной группы по мониторингу и оценке реализации Национальной программы по защите населения от туберкулеза

(ТБ), статистические данные Министерства здравоохранения и социальной защиты населения РТ, основные положения которых рекомендованы для частичной реорганизации системы здравоохранения для её готовности к вспышкам респираторных инфекций в РТ.

Результаты и их обсуждение.

Проведенный анализ показал, что традиционно применяемые мероприятия, понимаемые как «санитарно-противоэпидемический режим» акцентируют внимание медицинских работников главным образом на дезинфекцию поверхностей и объектов и утилизацию медицинских отходов, что имеет большое значение в плане предупреждения банальной контактной инфекции. Путем применения только этих традиционных мероприятий, однако, невозможно добиться радикального сокращения риска трансмиссии инфекций, передающихся через воздух (airborne infection).

Медицинские работники, несомненно, относятся к группе повышенного риска нозокомиальной передачи туберкулезной инфекции. Данные общенациональной оценки распространенности ТБ среди медицинских работников Таджикистана, согласно которым выявлены высокие показатели регистрации случаев ТБ среди медработников специализированных противотуберкулезных лечебно-профилактических (ПТУ) учреждений до 2014 г. В связи с этим, 2014 год стал переломным в данном вопросе, когда было разработано Национальное руководство по инфекционному контролю в ПТУ учреждениях, изданы ряд нормативно-правовых документов, регламентирующих соблюдение правил инфекционного контроля в ПТУ РТ. Проведенный сравнительный анализ показал, что за период 2009-2014 гг. заболело ТБ всего 44 работника ПТУ службы РТ: 9 врачей, 13 медсестер, 11 санитарок, 5 лаборантов и 6 человек вспомогательного персонала (два садовника, один охранник, один электрик, один администратор и одна уборщица). В то же время за период 2014-2019 гг., после внедрения комплекса мер по инфекционному контролю, в ПТУ службе РТ заболело ТБ всего 19 работника, в том числе 4 вра-

чей, 6 медсестер, 4 санитарок, 3 лаборанток и 2 вспомогательного персонала. В период пандемии COVID-19 единичные работники ПТУ отразили связь заболевания коронавирусной инфекцией с контактами на работе.

В ПТУ РТ регламентировано, что координация деятельности по инфекционному контролю обеспечивается руководителем организации, либо предусматривается отдельная должностная единица – заместитель директора по инфекционному контролю. Для эффективной организации системы инфекционного контроля в каждой медицинской организации создается комиссия по инфекционному контролю, действующая согласно Типовому положению.

В каждом ПТУ разрабатывается План работы по организации и проведению инфекционного контроля, реализация которого отслеживается по специально разработанным чек-листам и индикаторам мониторинга и оценки инфекционного контроля. План по инфекционному контролю содержит конкретные, реально осуществимые мероприятия с указанием сроков выполнения и ответственных лиц. В Плане предусматривается обучение медицинского персонала по вопросам инфекционного контроля; организация мероприятий по предупреждению случаев профессиональной заболеваемости ТБ, в целях своевременного выявления лиц с подозрением на ТБ, проводится активное выявление случаев ответственными лицами; отслеживается характер и место работы сотрудников; строгое соблюдение мер инфекционного контроля со стороны пациентов; проверяет режим работы системы вентиляции воздуха и ультрафиолетовых бактерицидных излучателей; кратность воздухообмена в зонах высокого риска и концентрацию в воздухе помещений инфекционных аэрозольных частиц с использованием приборов инфекционного контроля; использование средств индивидуальной защиты; фит-тест и другие меры. Специалист по инфекционному контролю участвует в клинических обходах не менее двух раз в неделю в структурных подразделениях с высоким риском развития ТБ, анализирует все индикаторы мониторинга и оценки инфекционного контроля. В блоке мероприятий по организации системы вентиляции, одновременно устанавливаются ультрафиолетовые облучатели, особенно в зонах высокого риска инфицирования МБТ. Зонами высокого риска установлены палаты в отделениях для больных бактериовыделителей, коридоры отделений для больных ТБ с МЛУ возбудителя, пункты сбора мокроты, эндоскопиче-

ские кабинеты, бактериологические лаборатории и др. Отдельно следует акцентировать на тот факт, что в бактериологических лабораториях установлены боксы биологической защиты, оснащенные местной вытяжной вентиляцией со встроенными НЕРА-фильтрами.

Таким образом, прогресс в обеспечении доступности населения РТ к своевременным и качественным услугам в ПТУ, с одновременным улучшением инфраструктуры ПТУ и рядом мер по мониторингу и оценке инфекционного контроля в ПТУ, значительно улучшило эпидемиологическую ситуацию по заболеваемости ТБ среди работников ПТУ РТ.

На основании вышеизложенного, нами разработаны Практические рекомендации по совершенствованию предоставления лечебно-профилактических услуг населению в учреждениях здравоохранения при вероятных чрезвычайных ситуациях в связи с возможными вспышками респираторных инфекционных заболеваний. Необходимо уже при планировании строительства инфекционных стационаров предусмотреть систему очистки воздуха с помощью архитектурно-строительных решений. Необходимо иметь обученного ответственного специалиста по инфекционному контролю, деятельность которого регламентирована специальным планом по инфекционному контролю. В отношении пунктов забора диагностического материала, рекомендуются специальные кабины. Необходимо сортировать потоки больных, в зависимости от их инфицированности. Необходимо строго соблюдать режим вентиляции и кварцевания воздуха, в особенности в зонах высокого риска инфицирования. Необходимо строго соблюдать меры индивидуальной защиты. Во всех инфекционных стационарах рекомендуется проведение регулярного обучения медицинских работников и пациентов правилам инфекционного контроля.

Таким образом, проведенный комплекс мер по приведению лечебно-профилактических учреждений в соответствие нормам и правилам инфекционного контроля, несомненно отразится на снижении риска инфицирования медицинских работников и является одним из важных звеньев сохранения здоровья медицинских работников и пациентов.

Выводы

В период пандемии COVID-19 единичные работники ПТУ отразили связь заболевания коронавирусной инфекцией с контактами на работе.

Научно доказана взаимосвязь динамики снижения заболеваемости ТБ работников конкретных

лечебно-профилактических учреждений с объемом внедренных интервенций по противотуберкулезному инфекционному контролю, который в комплексе с другими противоэпидемическими мероприятиями играет существенную роль в снижении риска распространения туберкулезной инфекции и является важнейшим элементом защиты здоровья медицинских работников.

Опыт ПТУ по соблюдению правил и норм инфекционного контроля может быть использован при подготовке систем здравоохранения к различным вероятным вспышкам респираторных инфекций.

Литература

1. Inayaturohmat F., Anggriani N. and Supriatna A.K. *A mathematical model of tuberculosis and COVID-19 coinfection with the effect of isolation and treatment*. Front. Appl. Math. Stat. 2022; 8:958081.
2. Marimuthu Y., Nagappa B., Sharma N., Basu S., Chopra K.K. *COVID-19 and tuberculosis: A mathematical model based forecasting in Delhi, India*. Indian J Tuberculosis. 2020; 67:177–81.
3. Oname A., Abbas M., Onyenegecha C.P. *A fractional-order model for COVID-19 and tuberculosis co-infection using Atangana–Baleanu derivative*. Chaos Solitons Fractals. 2021; 153:111486.
4. Goudiaby M.S., Gning L.D., Diagne M.L., Dia B.M., Rwezaura H., Tchuenche J.M. *Optimal control analysis of a COVID-19 and tuberculosis co-dynamics model*. Inform Med Unlocked. 2022; 28:100849.
5. Aissata A.B., Mamadou L., Diagne M.L., Mbaye I., Seydi O. *A mathematical model for the impact of public health education campaign for tuberculosis*. Far East J Appl Math. 2018; 100:97–138.
6. Бобоходжаев О.И., Сатторов С.С., Алиев С.П., Авгонов З.Т. Улучшение эпидемиологической ситуации по заболеваемости туберкулезом среди работников противотуберкулезной службы Республики Таджикистан. Здравоохранение Таджикистана, 2019; 2: 99-101.
7. Bobokhojaev O.I. *Experience in optimizing the accessibility of services for tuberculosis in the Republic of Tajikistan*. J. Community Med Health Solut., 2022; 3: 064-068.

УДК: 616.98:616-002.5+578.834.1

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.08>

КОИНФЕКЦИЯ ТУБЕРКУЛЁЗ/COVID-19: ЧТО МЫ ИМЕЕМ?

Гюльзар АЛИЕВА, канд. мед. наук,

Ирада АХУНДОВА, канд. мед. наук,

Севда МУСТАФАЕВА,

Ромелла ОСМАНОВА,

Назиля МУРГУЗОВА, канд. мед. наук

НИИ Легочных Заболеваний, г. Баку, Азербайджан

e-mail: gulzarino@yahoo.com

Резюме.

Цель. Оценка влияния COVID-19 на клиническое течение туберкулёза у пациентов, госпитализированных в НИИ Легочных Заболеваний г. Баку.

Обследованы 103 пациента с коинфекцией ТБ/COVID-19 в возрасте 21-74 года. У пациентов с коинфекцией ТБ/COVID-19 давность заболевания ТБ составила до 1 месяца у 13,8%, от 1-го до 6 месяцев у 4,6% и более 6 месяцев у 81,6% пациентов. Давность заболевания COVID-19 составила до 1 недели у 35,6%, более 1 недели у 64,4% пациентов. Заражение двумя разными инфекциями, поражающими легочную ткань, способствовало нередко неточностям при рентгенологическом обследовании пациентов с коинфекцией ТБ/COVID-19. У большинства пациентов (79,6%) была диагностирована лёгочная форма ТБ, причем у 54,2% из них отмечался двусторонний процесс. Внелегочный ТБ был диагностирован у 7,8% пациентов. Вирусная пневмония вследствие COVID-19 наблюдалась у 78,6% пациентов. Клиническая симптоматика больных с коинфекцией ТБ/COVID-19 характеризуется обилием жалоб со стороны одного и того же пациента. Случаи устойчивых форм туберкулёза среди этих пациентов составили 16,5%, что выше показателя резистентного ТБ по стране. Из них у 9-ти резистентность к противотуберкулёзным препаратам была выявлена впервые. Вторичная респираторная флора была обнаружена у 42,7% пациентов с коинфекцией ТБ/COVID-19. Среди пациентов с коинфекцией ТБ/COVID-19 летальный исход отмечался в 9,7% случаев, что гораздо выше показателей смертности от ТБ и COVID-19 по стране.

Ключевые слова: COVID-19, туберкулёз, коинфекция

Summary. TB/COVID-19 co-infection: What we have?

Aim. Assessment of the impact of COVID-19 on the clinical course of tuberculosis in patients hospitalized at the Research Institute of Lung Diseases in Baku.

103 patients with TB/COVID-19 co-infection aged 21-74 years were examined. In patients with TB/COVID-19 co-infection, the duration of TB disease was up to 1 month in 13.8%, from 1 to 6 months in 4.6%, and more than 6 months in 81.6% of patients. The duration of COVID-19 disease was up to 1 week in 35.6%, more than 1 week in 64.4% of patients. Contamination with two different infections affecting the lung tissue has contributed to frequent inaccuracies in a radiological examination of patients with TB/COVID-19 co-infection. The majority of patients (79.6%) were diagnosed with pulmonary TB, with 54.2% of them having a bilateral process. Extrapulmonary TB was diagnosed in 7.8% of patients. Viral pneumonia due to COVID-19 was observed in 78.6% of patients. Clinical symptoms of patients with TB/COVID-19 co-infection are characterized by an abundance of complaints from the same patient. Cases of resistant forms of tuberculosis among these patients amounted to 16.5%, which is higher than the rate for resistant TB in the country. Of these, 9 resistance to anti-tuberculosis drugs was detected for the first time. Secondary respiratory flora was found in 42.7% of patients with TB/COVID-19 co-infection. Among patients with TB/COVID-19 co-infection, death was observed in 9.7% of cases, which is much higher than the mortality rates from TB and COVID-19 in the country.

Keywords: COVID-19, tuberculosis, co-infection

Rezumat. Coinfecția TB/COVID-19: ce avem?

Scop. Evaluarea impactului COVID-19 asupra evoluției clinice a tuberculozei la pacienții internați la Institutul de Cercetare a Bolilor Pulmonare din Baku.

Au fost examinați 103 pacienți cu coinfecție TB/COVID-19 cu vârsta cuprinsă între 21-74 de ani. La pacienții cu coinfecție TB/COVID-19, durata bolii TB până la 1 lună a fost la 13,8%, de la 1 la 6 luni la 4,6% și mai mult de 6 luni la 81,6% dintre pacienți. Durata bolii COVID-19 până la 1 săptămână a fost la 35,6%, mai mult de 1 săptămână la 64,4% dintre pacienți. Infecția cu două infecții diferite care afectează țesutul pulmonar a contribuit la înexactități frecvente în examinarea radiologică a pacienților cu coinfecție TB/COVID-19. Majoritatea pacienților (79,6%) au fost diagnosticați cu TB pulmonară, 54,2% dintre aceștia având un proces bilateral. TB extrapulmonară a fost diagnosticată la 7,8% dintre pacienți. Pneumonia virală din cauza COVID-19 a fost observată la 78,6% dintre pacienți. Simptomele clinice ale paci-

еңтілор ку коинфекте TB/COVID-19 сунт карактеризате де о абунденћа де плънгері де ла ацелаşi пациент. Цазуріле ку форме резистенте де туберкулоза в ръндул ацестор пациенţi а конституіт 16,5%, ceea ce este mai mare decât rata tuberculozei rezistente din ţară. Dintre acestea, 9 au fost caz nou cu rezistenţă la medicamentele antituberculoase. Flora respiratorie secundară а fost identificată la 42,7% dintre pacienţii cu coinfecţie TB/COVID-19. În rândul pacienţilor cu coinfecţie TB/COVID-19 decesul а fost observat în 9,7% din cazuri, ceea ce este mult mai mare decât ratele mortalităţii prin TB şi COVID-19 din ţară.

Cuvinte cheie: COVID-19, tuberculoză, coinfecţie.

Введение.

Пандемия новой коронавирусной инфекции SARS-CoV2 уже позади, однако некоторые вопросы, связанные с ней все еще вызывают немалый интерес. В странах с высоким бременем туберкулеза (ТБ), к которым относится и Азербайджан, встречалось достаточно случаев с коинфекцией COVID-19 и ТБ.

На основании задействованного иммунологического механизма обнаружена общая дисрегуляция иммунных реакций при COVID-19 и ТБ, что свидетельствует о двойном риске, связанном с коинфекцией, усугубляющей тяжесть течения COVID-19 и способствующей прогрессированию заболевания ТБ [1, 3, 5, 6, 9].

Со временем накапливается информация о взаимодействии ТБ и COVID-19, однако все еще недостаточно материала для полной оценки исхода коинфекции. Несмотря на имеющееся число случаев, данные, необходимые для прогнозирования воздействия пандемии COVID-19 на пациентов с латентным ТБ и последствиями ТБ, еще впереди [2, 5, 10].

У людей с ТБ вероятность заражения COVID-19 не выше, но у пациентов с ранее существующим ТБ больше шансов на развитие серьезных осложнений от COVID-19. Необходимы дополнительные высококачественные исследования из разных стран, чтобы лучше понять связь между ТБ и прогнозом COVID-19 [3, 4, 7, 10].

Цель исследования.

Оценка влияния COVID-19 на клиническое течение туберкулеза у пациентов, госпитализированных в НИИ Легочных Заболеваний г. Баку.

Материалы и методы.

Объектом исследования явились 103 пациента с коинфекцией ТБ/COVID-19, находящиеся на стационарном лечении в специализированном отделении НИИ Легочных заболеваний с апреля 2020 года по октябрь 2021 года. Возраст пациентов от 21 года до 74 лет, мужчины составили подавляющее большинство - 70,9% (n73). Применялись клинические, клинико-лабораторные, микробиологические, молекулярно-генетические

и радиологические методы исследования. Для сравнения использованы некоторые клинические данные 101 пациента с ТБ и 131 пациента с COVID-19, а также показатели смертности от ТБ и COVID-19 по стране.

Результаты и обсуждение.

У пациентов с коинфекцией ТБ/COVID-19 давность заболевания ТБ составила до 1 месяца у 13,8%, от 1-го до 6 месяцев у 4,6% и более 6 месяцев у 81,6% пациентов. Давность заболевания COVID-19 составила до 1 недели у 35,6%, более 1 недели у 64,4% пациентов. Среди вредных привычек курение наблюдалось у 27,6%, злоупотребление алкоголем у 11,5%, употребление наркотических препаратов у 2,2% пациентов. Тяжелое клиническое течение отмечалось у 35,9%, средне-тяжелое у 52,4% пациентов. Сопутствующие заболевания отмечались у 58,2% пациентов: сахарный диабет - 20,4%, артериальная гипертензия - 10,7%, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) по 4,9%, цирроз печени, вирусные гепатиты В и С по 2,9%, а также ВИЧ-инфекция, острый тромбоз вен нижних конечностей, хроническая почечная болезнь, хронический бронхит, онкопатология, кроме того один пациент был с синдромом Дауна и 2 пациентки находились в послеродовом периоде. Одновременно две разные патологии имели четверо пациентов (сахарный диабет и ХОБЛ, сахарный диабет и ИБС, артериальная гипертензия и острый тромбоз вен нижних конечностей, ВИЧ-инфекция и гепатит С). Осложнения в виде вирусной пневмонии отмечались у 78,6% пациентов, дыхательной недостаточности у 76,7%, острой сердечно-сосудистой недостаточности у 9,7%, тромбоэмболии легочной артерии у 4,9%, токсической энцефалопатии у 4,9%, острая почечная недостаточность у 1,9% пациентов.

При коинфекции ТБ/COVID-19 наблюдалось множество клинической симптоматики у одного и того же пациента по сравнению со скудной симптоматикой при ТБ и умеренной при COVID-19 (рис. 1).

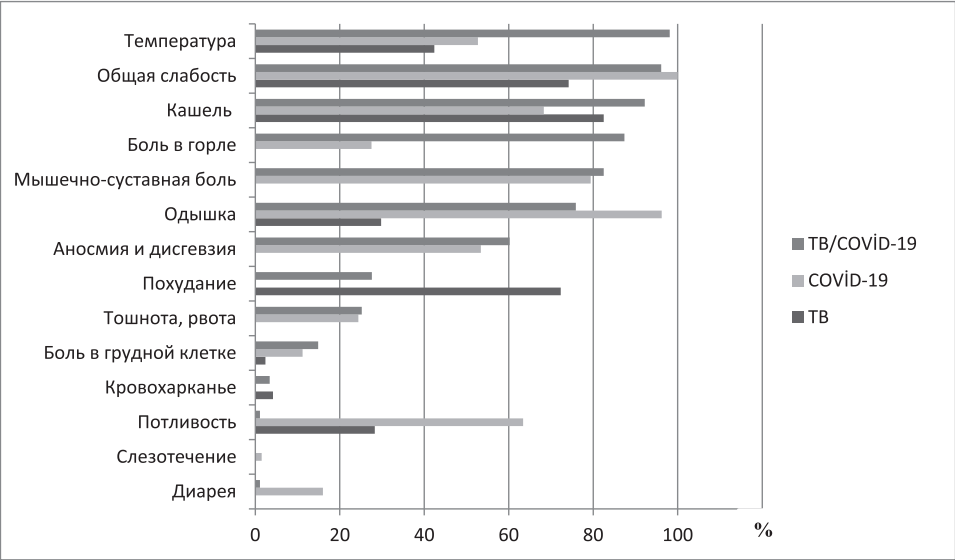


Рисунок 1. Сравнение жалоб пациентов с коинфекцией ТБ/COVID-19, с COVID-19 и с ТБ
Figura 1. Comparison of complaints of patients with TB/COVID-19 co-infection, with COVID-19 and with TB

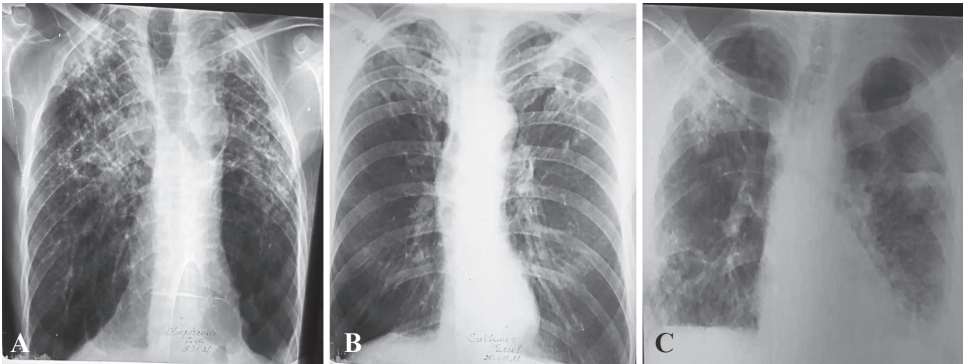


Рисунок 2. Рентгенограммы пациентов с коинфекцией ТБ/COVID-19
Figura 2. Radiographs of patients with TB/COVID-19 co-infection

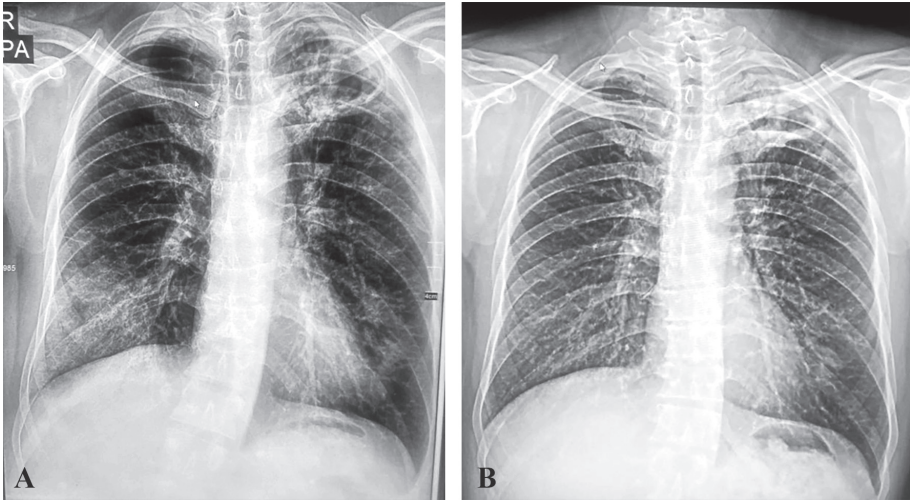


Рисунок 3. Рентгенограммы пациента с коинфекцией ТБ/COVID-19: А. 18.09.2021 - Неравномерные затемнения легочных полей, особенно справа (признаки, более характерные для COVID-19), а также полостное изменение верхней доли левого легкого (признак ТБ); В. 30.09.2021 - затемнения легочных полей, связанные с COVID-19 не отмечаются, видна полость в верхней доле левого легкого.
Figura 3. Radiographs of the patient with TB/COVID-19 co-infection: А. 18.09.2021 - Uneven darkening of the lung fields, especially on the right (signs more characteristic of COVID-19), as well as cavitary change in the upper lobe of the left lung (a sign of TB); В. 30.09.2021 - There are no cloudings of the lung fields associated with COVID-19, and the cavity is visible in the upper lobe of the left lung.

Заражение двумя разными инфекциями, поражающими легочную ткань, способствовало нередко неточностям при рентгенологическом обследовании пациентов с коинфекцией ТБ/COVID-19. Наличие инфильтративных и деструктивных изменений на рентгенограммах А и Б более характерно для туберкулёза, хотя у обоих пациентов ПЦР тест на COVID-19 был позитивным (рис. 2). На рентгенограмме С двусторонние воспалительные изменения усложнили диагностику туберкулёза (рис. 2). Как правило, компьютерная томография значительно ускоряет радиологическую диагностику коинфекции ТБ/COVID-19, однако не всегда оказывается возможным проводить всех пациентов через этот дорогостоящий метод обследования.

У большинства пациентов (79,6%) была диагностирована лёгочная форма ТБ, причем у 54,2% из них отмечался двусторонний процесс. Инфильтративный ТБ наблюдался у 61,2%, фиброзо-кавернозный у 21,5%, кавернозный у 4,2%, очаговый у 11,1%, диссеминированный ТБ у 1% и туберкулёма у 1% пациентов. Внелегочный ТБ был диагностирован у 7,8% пациентов: экссудативный плеврит (n5), спондиллит (n4), ТБ тазобедренного сустава (n2), ТБ кишечника (n1), ТБ грудины (n1) и ТБ правого локтевого сустава (n1). Лёгочный и внелёгочный ТБ одновременно отмечался у 5,8% пациентов. Остаточные явления после перенесенного ТБ оказались у 6,8% пациентов.

Согласно диспансерным группам больных ТБ первичные пациенты составили 18,7%, повторные 32,2%, пациенты с рецидивом 35,5%, пациенты, получившие безуспешный курс лечения, составили 32,2%.

Молекулярно-генетический анализ мокроты на ТБ (GeneXpert/Rif) показал в 44,7% случаев чувствительность к рифампицину, резистентность к рифампицину была выявлена в 16,5% случаев. У остальных 38,5% пациентов GeneXpert/Rif оказался негативным. Согласно результатам теста на лекарственную чувствительность на жидких и твёрдых питательных средах (MGIT и Левенштейн-Йенсена) 87 пациентов чувствительность к препаратам 1-го ряда сохранилась у 40,2% пациентов. Резистентность выявлена к рифампицину в 9,2%, к изониазиду в 3,4% случаев. Полирезистентность отмечена у 2,3% пациентов, широкая и множественная лекарственная устойчивость (ШЛУ и МЛУ) выявлена у 3,4% и у 4,6% пациентов соответственно. У остальных 36,9% пациентов роста культуры не отмечалось, необходимо учесть, что более половины из них на момент поступления в стационар уже получали противотуберкулёзное лечение.

Вторичная респираторная флора у пациентов с коинфекцией ТБ/COVID-19 была выявлена у 42,7% пациентов. Среди бактериальной флоры больше был выявлен *Staphylococcus Aureus* (6,8%). Меньше встречались *Enterobacter* (5 случаев), *Klebsiella pneumoniae* (3), *Staphylococcus epidermidis* (3), *Pseudomonas aureginosa* (2), грамотрицательные палочки (3), а также α - и β -гемолитические стрептококки (по 2 случая). Преимущество составили грибы рода *Candida* (13,6%) и у 3(2,9%) пациентов выявлен *Aspergillus fumigatus*.

Значимые изменения в общем анализе крови проявились снижением гемоглобина у 46,7%, лейкоцитозом у 26,2%, лейкопенией у 5,8%, тромбоцитозом у 21,4%, тромбоцитопенией у 5,8%, лимфопенией у 32%, а также повышением СОЭ у 45,6% пациентов. Значимые изменения в биохимическом анализе крови проявились повышением следующих показателей: ферритина (91,3% случаев), С-реактивного белка (38,8%), протромбинового индекса (43,6%), аспартатаминотрансферазы (24,2%) и аланинаминотрансферазы (26,2%), билирубина (2,9%), креатинина (9,7%) и мочевины (7,8%).

Комплексное лечение пациентов с коинфекцией ТБ/COVID-19 включало противовирусную и противотуберкулёзную терапию, неспецифическую антибактериальную терапию при наличии вторичной респираторной флоры (42,7% пациентов), лечение коагулопатий, патогенетическую и симптоматическую терапию, детоксикационную терапию, витаминотерапию, а также кислородотерапию (у 47,6% пациентов). Противовирусные препараты назначались согласно временным рекомендациям. Вначале пандемии применялись умифеновир (800мг/сутки – 16 пациентов (15,5%)) и комбинация лопинавир/ритонавир (800/200 мг/сутки – 15 п (14,6%)), впоследствии стали назначать фафипиравир (3200мг первые сутки, далее по 1200мг/сутки – 61 п (59,2%)) и ремдесивир (200мг первые сутки, далее по 100мг/сутки – 11 п (10,7%)). Выбор противотуберкулёзных препаратов осуществлялся согласно чувствительности к ним кислотоустойчивых микобактерий: чувствительные пациенты получали препараты I ряда (изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол), у резистентных пациентов выбирались 4-5 эффективных препаратов, согласно формам резистентности и индивидуальному тесту лекарственной чувствительности.

Сложности лечения пациентов с коинфекцией ТБ/COVID-19 заключались в сочетании противовирусных и противотуберкулёзных препаратов, как средств с большим количеством побочных эффек-

тов (тошнота, рвота, потеря аппетита и т.д.), особенно у пациентов с устойчивыми формами туберкулеза. Наличие вторичной респираторной флоры вызывало определенные трудности в выборе соответствующих антибактериальных препаратов, которые правильно сочетались бы с противотуберкулезными препаратами, а в некоторых случаях оказывали бы одновременно и противотуберкулезный эффект, не нарушая схемы лечения ТБ.

Сложности ведения пациентов с коинфекцией ТБ/COVID-19 также были связаны с коррекцией сопутствующих патологий (сахарный диабет, сердечно-сосудистые болезни, ВИЧ-инфекция, гепатиты и др.), лечением осложнений, назначением высокопоточной кислородотерапии и респираторной поддержки (была необходима 47,6% пациентов), проведением патогенетической терапии, а также с психологическими проблемами пациентов.

Контроль терапии проводился оценением клинического состояния пациентов, результатов повторных лабораторных (в том числе ПЦР тест на COVID-19) и радиологических исследований. Положительная клинико-рентгенологическая динамика отмечалась у 93(90,3%) пациентов, что позволило им продолжить лечение туберкулеза в диспансерах по месту жительства (рис 3: представлены рентгенснимки одного из этих пациентов).

Летальный исход отмечался у 10 (9,7%) пациентов. Необходимо отметить, что в 7 из 10 случаев смерть пациента наступила в первые 3-е суток госпитализации. Причинами смерти явились острая сердечно-сосудистая недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии и острая почечная недостаточность. Смертельный исход отмечался в основном у пациентов с запущенными формами туберкулеза и COVID-19 при наличии нескольких сопутствующих патологий (например, диабет и ИБС, ВИЧ инфекция и гепатиты).

Выводы

Клиническая симптоматика пациентов с коинфекцией ТБ/COVID-19 характеризуется обилием жалоб со стороны одного и того же пациента. Для коинфекции ТБ/COVID-19 характерно преимущественно тяжелое (35,9%) и средне-тяжелое (52,4%) клиническое течение болезней.

Кoineкция ТБ/COVID-19 гораздо чаще встречается у мужчин (70,9%). Наиболее уязвимыми оказались пациенты в возрастной группе 51-60 лет (27,2%).

У пациентов с коинфекцией ТБ/COVID-19 среди сопутствующих нозологий наиболее часто встречались сахарный диабет (20,4%) и сердечно-сосудистые болезни (15,5%).

Из клинических форм туберкулеза наиболее часто отмечался инфильтративный туберкулез легких (61,2%). Среди пациентов с коинфекцией ТБ/COVID-19 распространенность устойчивых форм туберкулеза составила 16,5%, что выше показателя по резистентному ТБ по стране. Из них у 9-ти пациентов резистентность к противотуберкулезным препаратам была выявлена впервые.

Вторичная респираторная флора была выявлена у 42,7% пациентов с коинфекцией ТБ/COVID-19.

Среди пациентов с коинфекцией ТБ/COVID-19 летальный исход отмечался в 9,7% случаев, что гораздо выше показателей смертности от ТБ и COVID-19 по стране.

Литература

1. Cilloni L, Fu H, Vesga JF, Dowdy D, et al. *The potential impact of the COVID-19 pandemic on the tuberculosis epidemic a modelling analysis*. EClinicalMedicine. 2020;28:100603, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100603>.
2. Crisan-Dabija R, Grigorescu C, Pavel CA, et al. *Tuberculosis and COVID-19: Lessons from the past viral outbreaks and possible future out-comes*. Can Respir J. 2020;2020:1401053.
3. Daneshvar P., Hajikhani B., Sameni F. *COVID-19 and tuberculosis coinfection: An overview of case reports/ case series and meta-analysis of prevalence studies*. Heliyon. 2023 Feb; 9(2): e13637.
4. Gao Y, Liu M, Chen Y, et al. *Association between tuberculosis and COVID-19 severity and mortality: a rapid systematic review and meta-analysis*. J Med Virol 2021;93:194–6.
5. Stochino C, Villa S, Zucchi P, Parravicini P, Gori A, Raviglione MC. *Clinical characteristics of COVID-19 and active tuberculosis co-infection in an Italian reference hospital*. Eur Respir J. 2020;56(1):2001708.
6. Tadolini M, Codecasa LR, García-García JM, et al. *Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases*. Eur Respir J. 2020;56(1):2001398.
7. Tadolini M, García-García J-M, Blanc F-X, et al. *On tuberculosis and COVID-19 co-infection*. Eur Respir J 2020;56:2002328.
8. The TB/COVID-19 Global Study Group. *Tuberculosis and COVID-19 co-infection: description of the global cohort*. Eur Respir J 2022; 59: 2102538
9. Visca D., Ong C.W.M., Tiberi S., et al. *Tuberculosis and COVID-19 interaction: A review of biological, clinical and public health effects*. Pulmonology 2021, 27(2): 151-165.
10. Wang Q., Guo Sh., Wei X., Dong Q., et al. *Global prevalence, treatment and outcome of tuberculosis and COVID-19 coinfection: a systematic review and meta-analysis (from November 2019 to March 2021)*, BMJ Open 2022;12:e059396.

УДК: 616.24-002.5:614.2

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.09>

ТУБЕРКУЛЕЗ СРЕДИ ТРУДОВЫХ МИГРАНТОВ ЖИТЕЛЕЙ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН

Октам БОБОХОДЖАЕВ¹, др. мед. наук, профессор, главный фтизиатр
Министерства здравоохранения и социальной защиты населения
Республики Таджикистан,

Бободжон ПИРМАХМАДЗОДА², директор,
Аслиддин РАДЖАБЗОДА², зам. директора

¹Кафедра Фтизиопульмонологии, ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет
им. Абуали ибни Сино», Республика Таджикистан

²ГУ «Республиканский центр защиты населения от туберкулеза»,
г. Душанбе Республика Таджикистан

e-mail: bobokhojaev@mail.ru

Резюме.

В структуре больных туберкулезом трудовые мигранты в 2021 году по Республике Таджикистан составили 16,9%. Среди трудовых мигрантов больных туберкулезом было мужчин - 85,0% большинство из которых были молодые люди в возрасте 19-29 лет. Из общего числа выявленных в 2021 году больных туберкулезом, выезжавших в трудовую миграцию - 68,6% страдали лёгочными формами туберкулеза, 73,9% из которых были бактериовыделители. Среди трудовых мигрантов 79,0% больных страдали инфильтративной формой, 10,1% - очаговым, 4,6% - диссеминированным, туберкуломой - 4,2%, внелёгочные формы туберкулеза выявлены в 10,6% случаев.

Ключевые слова: туберкулез, мигранты, трудовая миграция

Summary. Tuberculosis among labor migrants in the Republic of Tajikistan.

In the structure of patients with tuberculosis, labor migrants in 2021 in the Republic of Tajikistan amounted to 16.9%. Among labor migrants with tuberculosis there were men - 85.0%, most of whom were young people aged 19-29 years. Of the total number of TB patients, identified in 2021 who was in migration, 68.6% suffered from pulmonary forms of tuberculosis, 73.9% of which were bacterial excretory. Among labor migrants, 79.0% of patients suffered from an infiltrative form, 10.1% - focal, 4.6% - disseminated, tuberculoma - 4.2%, extrapulmonary forms of tuberculosis were detected in 10.6% of cases.

Keywords: tuberculosis, migrants, labor migration.

Rezumat. Tuberculoza printre migranții apți de muncă rezidenți ai Republicii Tadjikistan.

În structura bolnavilor de tuberculoză, migranții apți muncă în 2021 în Republica Tadjikistan s-au ridicat la 16,9%. Printre migranții apți muncă cu tuberculoză sau constituit bărbați - 85,0%, dintre care majoritatea erau tineri cu vârsta cuprinsă între 19-29 de ani. Din numărul total de pacienți cu TB identificați în 2021 care au călătorit pentru migrarea forței de muncă, 68,6% sufereau de forme pulmonare de tuberculoză, dintre care 73,9% erau baciliferi. Dintre migranții apți de muncă, 79,0% au suferit de forma infiltrativă a tuberculozei, 10,1% - nodulară, 4,6% - diseminată, tuberculomul - 4,2%, forme extrapulmonare de tuberculoză au fost depistate în 10,6% din cazuri.

Cuvinte cheie: tuberculoză, migranți, migrație de muncă.

Введение.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) Республика Таджикистан отнесена к числу 18 стран Европейского региона ВОЗ с высоким бременем заболеваемости туберкулезом (ТБ) и к числу 30 стран мира с высоким бременем лекарственно устойчивых форм ТБ [15].

В числе основных причин роста заболеваемости ТБ отмечены социально-экономическая нестабильность, усиление миграционных процессов в основном, лиц молодого возраста [5, 6, 9, 10, 14, 17]. По предварительным данным количество мо-

лодых людей, ежегодно выезжающих за пределы Таджикистана в трудовую миграцию, оценивается от 750 тыс. до 1,5 миллиона человек [1, 11].

ТБ остаётся растущей угрозой общественно-го здравоохранения в Республике Таджикистан с учётом того, что средний возраст жителей Таджикистана составляет 24 года, молодёжь характеризующаяся высокой миграционной активностью, представляет самую уязвимую группу, подвергающуюся риску заболевания ТБ [4].

Трудящиеся мигранты чаще проживают в плохих условиях, в одной комнате более 10 человек,

недостаточно питаются и одеваются не по сезону, что в совокупности вызывает вторичное иммунодефицитное состояние, способствуют более быстрому инфицированию и развитию активной формы заболевания у инфицированных микобактерией ТБ лиц [12, 13, 16]. Трудовые мигранты становятся уязвимой группой к туберкулёзной инфекции в силу социального экономического положения и условий труда и проживания в принимающей стране [18, 20].

Сезонные таджикские трудовые мигранты определены Национальной противотуберкулёзной программой Таджикистана как одна из ключевых / уязвимых групп населения [7, 8]. Выявление ТБ у мигрантов происходит зачастую в период до шести месяцев пребывания в стране назначения. Более того, около четверти мигрантов, среди тех, у кого был выявлен ТБ, были в контакте с ТБ больными, но не были обследованы. Среди мигрантов, которые вернулись на родину, в анамнезе отмечается позднее обращение за диагностикой и лечением ТБ [2, 3]. Кроме того мигрантские домохозяйства несут больше материальных затрат в связи заболеванием ТБ мигранта как основного кормильца семьи, чем немигрантские домохозяйства [19].

Материал и методы.

Материалом исследования были 3516 больных ТБ зарегистрированных в Национальный ТБ регистр в 2021 году жителей Республики Таджикистан.

Обработка статистических данных проводилась с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA 6.0» (StatSoftInc., USA). Для абсолютных величин вычисляли средние значения и ошибку среднего значения ($M \pm m$); для качественных показателей – относительную величину (Р, %).

Результаты и их обсуждение.

Среди всех 3516 больных ТБ, зарегистрированным в 2021 году, мужчин было 1799 (51,2%) и жен-

щин – 1717 (48,8%), то есть примерно одинаковое число. Возраст больных был следующий: 15-18 лет – 180 больных (5,12%), 19-29 лет – 1131 (32,2%), 30-39 лет – 690 (19,6%), 40-49 лет – 424 (12,1%), старше 50 лет – 1091 (31,0%) больных. Таким образом, из общего числа больных ТБ преобладали либо больные в возрасте 19-29 лет, либо – старше 50 лет.

Из анализируемых нами 3516 больных ТБ – 593 (16,9%) – выезжали в трудовую миграцию и вернулись обратно в страну, остальные 2923 больных ТБ (83,1%) – не выезжали в трудовую миграцию. Другими словами, в структуре зарегистрированных больных ТБ – 16,9% были трудовые мигранты.

Среди трудовых мигрантов больных ТБ было 504 мужчин (85,0%) и 89 – женщин (15,0%). Возрастное распределение больных-мигрантов было следующим: 19-29 лет – 49,5% с преобладанием мужчин (52,0%). Другими словами, из общего числа заболевших ТБ в 2021 году, выезжавших в трудовую миграцию, большинство были молодёжь в возрасте 19-29 лет (Таблица 1.).

Как видно из данной таблицы, иная картина прослеживается среди больных, не выезжавших в трудовую миграцию: преобладают женщины (1628 из 2923, или 55,7%), преимущественно в возрасте старше 50 лет (35,9%), среди мужчин также преобладает возрастная группа старше 50 лет (35,0%), затем среди больных преобладают женщины из возрастной группы 19-29 лет и, мужчины из этой же возрастной группы (соответственно 29,7% и 27,3%). В возрастной группе 15-18 лет (подростки) число больных, как выехавших в миграцию, так и не выезжавших – было минимальное число (соответственно 1,8% и 5,8%).

Следующим этапом наших научных исследований было изучение структуры клинических форм и числа больных с бактериовыделением (МБТ+) среди выявленных в 2021 году больных ТБ лёгких, с учётом их статуса – трудовых мигрантов и не мигрантов (Таблица 2.).

Таблица 1.

Сравнительные поло - возрастные данные у больных ТБ, которые были в трудовой миграции и не были в трудовой миграции (всего по РТ)

Возрастная группа	Трудовые мигранты-больные ТБ				Больные ТБ-не были трудовыми мигрантами			
	Абс.	%	Муж. (абс./%)	Жен. (абс./%)	Абс.	%	Муж. (абс./%)	Жен. (абс./%)
15-18 лет	11	1,8	10 (2,0)	1 (1,1)	169	5,8	81 (6,3)	88 (5,4)
19-29 лет	293	49,5	262 (52,0)	31 (34,8)	838	28,7	354 (27,3)	484 (29,7)
30-39 лет	166	28,0	135 (26,8)	31 (34,8)	524	17,9	229 (17,7)	295 (18,1)
40-49 лет	69	11,6	57 (11,3)	12 (13,5)	355	12,1	178 (13,7)	177 (10,9)
Старше 50	54	9,1	40 (7,9)	14 (15,8)	1037	35,5	453 (35,0)	584 (35,9)
Всего, n=3516	593	100	504 (100)	89 (100)	2923	100	1295 (100)	1628 (100)

Таблица 2.

Структура клинических форм и число больных с бактериовыделением среди больных туберкулёзом лёгких

Форма туберкулёза	Группа больных	Общее число		Бактериовыделение			
		Абс.	%	МБТ+		МБТ-	
				Абс.	%	Абс.	%
Инфильтра-тивная форма ТБ (2090)	Мигранты	376	79,0	230	85,8	146	70,2
	Не мигранты	1714	88,5	1394	92,1	320	75,6
Очаговый ТБ (137)	Мигранты	48	10,1	9	3,4	39	18,7
	Не мигранты	89	4,6	22	1,4	67	15,9
Диссеминиро-ванный ТБ (89)	Мигранты	22	4,6	17	6,3	5	2,4
	Не мигранты	67	3,5	51	3,4	16	3,8
Кавернозный ТБ (20)	Мигранты	5	1,1	4	1,5	1	0,5
	Не мигранты	15	0,8	15	1,0	0	0,0
Фиброзно-кавернозный ТБ (23)	Мигранты	3	0,6	3	1,1	0	0,0
	Не мигранты	20	1,0	19	1,2	1	0,2
Первичный туб. комплекс (3)	Мигранты	1	0,2	0	0,0	1	0,5
	Не мигранты	2	0,1	1	0,1	1	0,2
Туберкулома (36)	Мигранты	20	4,2	4	1,5	16	7,7
	Не мигранты	16	0,8	6	0,4	10	2,4
ТБ бронхов (8)	Мигранты	1	0,2	1	0,4	0	0,0
	Не мигранты	7	0,4	4	0,2	3	0,7
Цирротический ТБ (4)	Мигранты	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	Не мигранты	4	0,2	1	0,1	3	0,7
Миллиарный ТБ (3)	Мигранты	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	Не мигранты	3	0,1	1	0,1	2	0,5
Итого, n=2413	Мигранты	476	100	268	100	208	100
	Не мигранты	1937	100	1514	100	423	100

Таблица 3.

Структура внелегочных форм туберкулёза

Форма туберкулёза	Группа больных	Число	%
Туберкулёзный менингит, n=9	Мигранты	2	1,8
	Не мигранты	7	0,8
Костно-суставной ТБ , n=376	Мигранты	20	17,1
	Не мигранты	356	36,1
Туберкулёзный плеврит, n=367	Мигранты	67	57,3
	Не мигранты	300	30,4
Абдоминальный ТБ, n=90	Мигранты	9	7,7
	Не мигранты	81	8,2
ТБ внутригрудных лимфоузлов, n=24	Мигранты	3	2,5
	Не мигранты	21	2,1
ТБ глаз , n=8	Мигранты	1	0,8
	Не мигранты	7	0,7
ТБ кожи , n=1	Мигранты	0	0,0
	Не мигранты	1	0,1
ТБ мочеполовых органов, n=51	Мигранты	4	3,4
	Не мигранты	47	4,8
ТБ периферических лимфоузлов, n=177	Мигранты	11	9,4
	Не мигранты	166	16,8
Итого, n=1103	Мигранты	117	100
	Не мигранты	986	100

Как видно из данной таблицы, из общего числа выявленных в 2021 году больных ТБ, 2413 или 68,6% страдали лёгочными формами ТБ, 1782 или 73,9% из которых были бактериовыделители, то есть опасные для окружающих. Из клинических форм заболевания было выявлено явное преобладание инфильтративной формы ТБ лёгких (86,6%), другие формы ТБ лёгких были распределены следующим образом: очаговый ТБ – 5,68%, диссеминированный ТБ – 3,69%, кавернозный – 0,83%, фиброзно-кавернозный – 0,95%, первичный туберкулезный комплекс – 0,13%, туберкулома – 1,49%, ТБ бронхов – 0,33%, цирротический ТБ – 0,17% и миллиарный ТБ лёгких – 0,13%.

При анализе распределения клинических форм ТБ лёгких в зависимости от их миграционного статуса нами были получены следующие данные: 79,0% больных-мигрантов страдали инфильтративной формой, 10,1% - очаговым ТБ, 4,6% - диссеминированным ТБ, туберкулома – 4,2%, остальные формы – в пределах до 1%.

Из 476 больных-мигрантов 268 чел. или 56,3% случаев были бактериовыделители, среди которых также преобладали больные с инфильтративной формой ТБ лёгких – 85,8% случаев.

Анализ внелегочных форм ТБ выявил их наличие у 1103 больных, что из общего числа больных (3516) составляет 31,4%, 476 больных или 10,6% случаев из которых – мигранты и остальные 1937 или 89,4% - больные не выезжавшие в трудовую миграцию. В структуре внелегочных форм ТБ преобладали костно-суставные формы – 34,1% (376 из 1103 случаев) и плевриты – 33,3% (367 из 1103 случаев), затем чаще встречались туберкулёзные поражения периферических лимфоузлов – 16,0% (177 из 1103 случаев) и абдоминальные формы ТБ – 8,16% (90 из 1103 случаев), далее идут ТБ мочеполовых органов – 4,62% (51 из 1103), ТБ внутригрудных лимфоузлов – 2,18% (24 из 1103), менингиты – 0,82% (9 из 1103), ТБ глаз – 0,73% (8 из 1103) и кожи – 0,09% (1 случай из 1103) (Таблица 3).

Выводы

В структуре больных ТБ трудовые мигранты в 2021 году по Республике Таджикистан составили 16,9%. Среди трудовых мигрантов больных ТБ было мужчин - 85,0% большинство из которых были молодые люди в возрасте 19-29 лет.

Среди трудовых мигрантов 79,0% больных страдали инфильтративной формой, 10,1% - очаговым ТБ, 4,6% - диссеминированным ТБ, туберкуломой – 4,2%, внелегочные формы ТБ выявлены в 10,6% случаев.

Литература

1. Бобоходжаев О.И., Раджабзода А.С., Мирзоева Ф.О., и др. *Риски заболевания туберкулёзом и эффективность химиопрофилактики у трудящихся мигрантов, жителей Республики Таджикистан. Туб. и болезни лёгких*, 2020; 1(98):16-21.
2. Бобоходжаев О.И., Махмудзода И.С., Гаилов А.Г. *Факторы риска развития туберкулёза в Республике Таджикистан. Вестник Академии мед. наук Таджикистана*, 2016;2:30-35.
3. Бобоходжаев О.И., Сироджидинова У.Ю., Джумаев Р.Р., Махмудзода И.С. *К вопросу о реактивации туберкулёзного процесса. Вестник Авиценны*; 2018: 2-3(20):320-324.
4. *Здоровье населения и здравоохранение. Статистический сборник МЗиСЗН РТ*, Душанбе. 2021; 343.
5. Ланкин А.О., Сокол В.В., Николаев В.А., Фурсова Е.А. *Медико-социальные аспекты туберкулеза трудовых мигрантов. Научное обозрение: Медицинские науки*, 2022; 3: 86-90.
6. Лапшина И.С., Марапов Д.И., Костромцов С.И., Мякишева Т.В., Салихов Б.У. *Вклад трудовой миграции в эпидемическую ситуацию по туберкулезу в Калужской области. Туб. и болезни лёгких*, 2018; 11(96):45-51.
7. Отчёт ГУ «Республиканский центр по защите населения от туберкулёза»: «Анализ эпидемиологической ситуации по туберкулёзу», Душанбе. 2022: 38.
8. Постановление Правительства Республики Таджикистан от 27.02.2021 г. №49 «О Национальной программе по защите населения от туберкулёза в Республике Таджикистан на 2021-2025 годы».
9. Фелькер И.Г., Волик М.В., Джурабаева Г.К., Гордеева Е.И. *Оценка своевременности выявления туберкулеза среди иностранных граждан Новосибирской области. Туб. и болезни лёгких*, 2022; 8(100):18-24.
10. Цыбикова Э.Б., Гадирова М.Э., Мидоренко Д.А. *Заболеваемость туберкулёзом среди трудовых мигрантов в России. Туб. и болезни лёгких*, 2021; 11(99):35-41.
11. Bobokhojaev O.I. *Experience in optimizing the accessibility of services for tuberculosis in the Republic of Tajikistan. J. Community Med Health Solut.*, 2022; 3: 064-068.
12. Bobokhojaev O.I. *Long term results of 10 years of observation of cured cases of pulmonary tuberculosis. J. Pulmonol Respir Res.*, 2022; 6: 007-011.
13. Bobokhojaev O., Jo Y., Mirzoeva F., et al. *Standardized framework for evaluating costs of active case finding programs: An analysis of two programs in Cambodia and Tajikistan. PLoS One*, 2020; 15(1): e0228216.
14. Bonjour, S., & Chauvin, S. *Social class, migration policy and migrant strategies: An introduction. International Migration*, 2018; 56(4): 5–18.
15. *Global Tuberculosis Report 2022. Geneva: WHO*, 2021: 43.

16. International Organization for Migration. Migration and Tuberculosis: A Pressing Issue. Geneva, Switzerland: Migration Health Division, International Organization for Migration; 2021.
17. Kristina L.K., Troels L., Joergen H.P., et al. *Tuberculosis incidence among migrants according to migrant status: a cohort study, Denmark, 1993 to 2015*. Euro Surveill. 2019;24(44):pii=1900238.
18. Meaza A, Tola HH, Eshetu K, Mindaye T, Medhin G, Gumi B. *Tuberculosis among refugees and migrant populations: Systematic review*. PLoS One. 2022 Jun 9;17(6):e0268696.
19. Pareek M., Eborall H.C., Wobi F., et al. *Community based testing of migrants for infectious diseases (COMBATID): impact, acceptability and cost-effectiveness of identifying infectious diseases among migrants in primary care: protocol for an interrupted timeseries, qualitative and health economic analysis*. BMJ Open. 2019;9.
20. Woldeamayrat E.M. *Tuberculosis in Migrants is Among the Challenges of Tuberculosis Control in High-Income Countries*. Risk Manag Healthc Policy. 2021; 12(14):2965-2970.

U.D.C.: 616.24-002.5-036.87

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.10>

RECURRENCE OF PULMONARY TUBERCULOSIS ASSOCIATED WITH COMORBIDITIES - CURRENT INTERDISCIPLINARY PROBLEM

Elena TUDOR¹, MD, PhD, associate professor, member-cor. ASMM,
Constantin IAVORSCHI^{1,2}, dr. hab. in med., professor, acad. AȘMM,
Albina BRUMARU¹, MD, PhD, associate professor,
Stela KULCIȚKAIA², MD, PhD, associate professor,
Lidia RÎVNEAC¹, MD, PhD, associate professor,
Valentina BOLOTNICOVA¹, MD, PhD, associate professor,
Andrei CORLOTEANU¹, doctorand,
Ecaterina AXENTII¹, phthisiopneumologist,
Anna MOSCOVICIUC¹, MD, PhD, associate professor,
Svetlana MATVYEYEVA³, MD, PhD, associate professor,
Olga SHEVCHENKO³, DM, professor,
Irina PÎRLOG¹, scientific researcher,
Corina ROTARU-LUNGU¹, scientific researcher,
Zinaida CIOBANU¹, scientific researcher

¹IMSP Institute of Phthisiopulmonology "Chiril Draganiuc", Chisinau, Republic of Moldova

²Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova

³Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

e-mail: eltudor@yandex.ru

Summary.

Introduction. The recurrence of pulmonary tuberculosis remains a significant public health problem in many countries of the world, despite the remarkable progress in the treatment and rehabilitation of patients with new cases of tuberculosis. It is demonstrated that the high incidence of recurrence of pulmonary tuberculosis is conditioned by the influence of some factors combination. Currently, the comorbidities, which impose the risk of disease recurrence directly or indirectly, are of a major importance. Thus, it is important to study the clinical and epidemiological characteristics of pulmonary tuberculosis recurrence associated with the comorbidities.

Materials and methods. There were studied 715 patients with pulmonary tuberculosis recurrence, including 503 patients with comorbidities, as well as statistical reporting data for the Right Bank region of the Dniester River and ATU (Autonomous Territorial Unit) of Gagauzia, Republic of Moldova during 2019-2021.

Results. The obtained results demonstrate that in phthisiopulmonology the presence of comorbidities constitutes a significant and important medico-social problem. In the structure of relapses associated with comorbidities, it was noted the predominance of extensive infiltrative processes, high frequency of cases with destruction in the lung tissue and bacillary cases. The need to review and improve the general antituberculosis measures accepted both in the work of phthisiopneumologists and primary care specialists is argued in order to improve the prognosis of TB treatment associated with comorbidities.

Conclusion. The recurrence of pulmonary tuberculosis associated with comorbidities requires an integrated multidisciplinary approach.

Keywords: pulmonary tuberculosis, relapse, rehabilitation, comorbidity, multidisciplinary approach, medical care.

Rezumat. Recidiva tuberculozei pulmonare asociată cu comorbidități - problemă interdisciplinară actuală

Introducere. Recidiva tuberculozei pulmonare rămâne o problemă semnificativă de sănătate publică în multe țări ale lumii, în ciuda progresului remarcabil în tratamentul și reabilitarea pacienților cu caz nou de tuberculoză. Este demonstrat, că incidența înaltă a recidivei TB pulmonare este condiționată de influența unor combinații de factori. În prezent, comorbiditățile, care impun riscul de recidivă a bolii direct sau indirect, sunt de o importanță majoră. Astfel, este important de a studia particularitățile clinice și epidemiologice a recidivei tuberculozei pulmonare asociate cu comorbidități.

Materiale și metode. S-a studiat 715 de cazuri cu recidivă a tuberculozei (TB) pulmonare, inclusiv 503 pacienți cu comorbidități, precum și datele de raportare statistică pentru regiunea malului drept al râului Nistru și UTA Găgăuzia Republica Moldova pentru perioada anilor 2019-2021.

Rezultate. Rezultate obținute demonstrează, că în ftiopulmonologie prezența comorbidităților constituie o problemă medico-socială semnificativă și importantă. În structura recidivelor asociate cu comorbidități, s-a remarcat predominarea proceselor infiltrative extinse, frecvență înaltă a cazurilor cu distrucție în țesutul pulmonar și a cazurilor bacilifere.

Este argumentată necesitatea revizuirii și ameliorării măsurilor antituberculoase generale acceptate atât în activitatea ftiziopneumologilor, cât și a specialiștilor din asistența medicală primară pentru a ameliora prognosticul tratamentului TB asociate cu comorbidități.

Concluzie. Recidiva tuberculozei pulmonare asociată cu comorbidități necesită o abordare multidisciplinară integrată.

Cuvinte cheie: tuberculoză pulmonară, recidivă, reabilitare, comorbiditate, abordare multidisciplinară, îngrijiri medicale.

Резюме. Рецидив туберкулеза легких на фоне сопутствующей патологии – актуальная междисциплинарная проблема.

Введение. Рецидив туберкулеза легких остается значимой проблемой общественного здравоохранения во многих странах мира, несмотря на значительный прогресс в лечении и реабилитации больных с новыми случаями туберкулеза. Показано, что высокая частота рецидивов туберкулеза легких обусловлена влиянием некоторой совокупности факторов. В настоящее время большое значение приобретают сопутствующие заболевания, которые прямо или косвенно создают риск рецидива заболевания. Таким образом, актуально изучение клинко-эпидемиологической характеристики рецидива туберкулеза легких на фоне сопутствующей патологии.

Материалы и методы. Изучено 715 случаев рецидива туберкулеза легких (ТБ), в том числе 503 больных с сопутствующими заболеваниями, а также данные статистической отчетности по региону Правобережья Днестра и АТО Гагаузия Республики Молдова за период 2019-2021 гг. .

Полученные результаты. Полученные результаты свидетельствуют о том, что во фтизиопульмонологии наличие коморбидности представляет собой значимую и важную медико-социальную проблему. В структуре рецидивов, связанных с сопутствующей патологией, отмечено преобладание обширных инфильтративных процессов, высокая частота случаев с деструкцией в легочной ткани и бациллярных случаев. Аргументируется необходимость пересмотра и совершенствования общих противотуберкулезных мероприятий, принятых как в работе фтизиопульмологов, так и специалистов первичного звена с целью улучшения прогноза лечения туберкулеза, связанного с сопутствующими заболеваниями.

Заключение. Рецидив туберкулеза легких на фоне сопутствующих заболеваний требует комплексного мультидисциплинарного подхода.

Ключевые слова: туберкулез легких, рецидив, реабилитация, коморбидность, мультидисциплинарный подход, медицинская помощь

Introduction.

The triggering phenomenon and the extent of the pulmonary tuberculosis spread (TB) relapses are the basic indicators that characterize the intensity of the epidemiological situation in tuberculosis. According to literature data [1, 2], the recurrence of pulmonary TB remains a significant public health problem in many countries of the world, despite the remarkable progress in the treatment and rehabilitation of patients diagnosed with TB new cases. It is demonstrated that the high incidence of pulmonary TB recurrence is conditioned by the influence of a combination of factors, among which the most expressive triggering mechanisms in the development of the reactivation of the tuberculosis process have been established [3]. Currently, the comorbidities, which impose the risk of the disease recurrence, directly or indirectly, are of major importance. Since the 1990s, the public health system has been dominated by the problem of relapses of pulmonary tuberculosis in association with socially diseases, such as HIV infection, diabetes, alcoholism, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), bronchial asthma [AB] and others. [4, 5, 6, 7]. In addition, in everyday life the population faces a multitude of factors that weaken the body's defensive mechanisms and lead to the

development of pathologies. The complex interaction of environmental and genetic factors, people's way of life, chronic infections have generated the problem of mixed pathology. When one or more concurrent diseases are associated with pulmonary tuberculosis - new case or TB recurrence, there is a summation of clinical signs with the phenomena of mutual aggravation [8]. The comorbidity changes the strategy of detection and diagnosis, treatment and monitoring of patients [9]. The mutually aggravating relationship of pulmonary tuberculosis relapses with chronic comorbidities contributes to the interdisciplinary integration of specialists [10, 7]. At the same time, some aspects of this problem require research. The objective difficulties in the clinical, radiological, laboratory diagnosis of pulmonary TB relapses associated with comorbidities and the particularities of the manifestations depending on the age, gender, social status of the patients lead to the need to study the particularities of the evolution of pulmonary TB relapse in association with the comorbidities. The outbreak of the COVID-19 infection pandemic requires the study of pulmonary TB recurrence in the context of the comorbidity and interdisciplinary interaction in their management [11, 12].

The purpose of the research is to study the clinical and epidemiological peculiarities of pulmonary tuberculosis recurrence associated with comorbidities.

Material and methods. The subject of the retrospective-prospective study presented the cases of relapse of pulmonary tuberculosis associated with the comorbidities registered in the region of the right bank of the Dniester River and the Gagauzia Autonomous Territorial Unit (UTA) of the Republic of Moldova for the period of 2019-2021. The study included 715 adult patients (age ≥ 18 years) with relapsed pulmonary TB, including 503 (70.3%) patients with comorbidities, including SARS-CoV-2 coronavirus infection. Patients with cases of retreatment and therapeutic failure were excluded from the study. It was used the clinical-epidemiological analysis method. Statistical processing and comparison of the obtained data was performed using the Student's t-test. The statistical validity of the obtained data was considered if $p < 0.05$. The indicators characterizing the qualitative criteria

are indicated by absolute number and relative value in percentage (%).

Results.

There were registered 305 (42.7%) cases with one concurrent disease and 198 (27.6%) patients with two or more diseases. The variability of the spectrum of concomitant pathology and frequency is as follows: HIV infection – 11.2%, chronic alcoholism - 11.2%, mental illness – 7.8%, liver diseases, including viral hepatitis B, C – 7, 5%, chronic obstructive pulmonary disease – 2.8%, diabetes – 2.5%, drug addiction – 2.1%, diseases of the gastrointestinal tract – 1.4%, COVID-19 - 1.6%, neoplasms of the lungs – 0.7%.

The main characteristics of cases with recurrent of pulmonary tuberculosis are shown in Table 1.

The data presented in the table demonstrate that the absolute number of patients with relapses during this period decreased from 430 in 2019 to 285 in 2020 (by 33.7%) and the passive detection still prevailed. At the same time, it can be noted the decrease in the incidence of pulmonary TB from 14.11 per

Table 1.

Characteristics of the patients with recurrent pulmonary tuberculosis.

Parameters and indicators	Years and frequency				P value
	2019 (n=430)		2020 (n=285)		
	abs.	%	abs.	%	
1. Gender:					0,06
men	338	78,6	240	84,2	
woman	92	21,4	45	15,8	
2. Age, years:					0,189
18-34	83	19,3	40	14,0	
35-64	299	69,5	211	74,0	
65+	48	11,2	34	11,9	
3. The clinical form of tuberculosis:					0,392
nodular	2	0,5	2	0,7	
infiltrative	394	91,7	251	88,1	
disseminated	14	3,2	16	5,6	
caseous	-	-	1	0,4	
fibrocavitary	20	4,6	15	5,3	
4. The presence of pulmonary destruction	143	33,3	171	60,0	0,001
5. The presence of bacillary forms	151	35,1	222	77,9	0,001
6. Comorbidity	163	37,9	142	49,8	0,002
7. The way of detection:					0,005
prophylactic examination	157	36,5	125	43,9	
addressing accusations to the IMMP	273	63,5	160	56,1	
8. Structure of lethality					0,092
Total number of deaths, including:	76	17,7	65	22,8	
deceaseds of advanced TB and complications	47	10,9	37	13,0	0,005
deceaseds of other causes	29	6,7	28	9,8	
9. Mortality rate per 100 thousand population	1,6		1,3		

100 thousand population in 2019 to 11.90 per 100 thousand registered population in 2020. This moment can be conditioned by several factors, including the COVID-19 infection pandemic with the related anti-epidemic and organizational measures, in particular, the regime with strict restrictions, led to interruptions in the process of active and timely detection of both new cases and relapses of pulmonary tuberculosis. This causes the worsening of the structure of the clinical forms of pulmonary TB and the phases of the tuberculosis process. In the foreground there were the extensive pulmonary processes, expressed in the form of infiltrative, disseminated and fibro-cavitation TB. Most significantly, this was expressed by an increase in the volume of destruction (bilateral process) and the proportion (%) of lung tissue destruction and mycobacterial emission. During the pandemic of the COVID-19 infection, the years 2019-2020, there were 8 patients with relapse of pulmonary TB in association with COVID-19, of which, 3 patients with a severe form and 5 with a moderate form of the evolution of the COVID-19 infection. There was noted no notable clinical and radiological progression of the tuberculous process.

The analysis of mortality, which is one of the most important and informative indicators characterizing the severity of the epidemiological situation and the level of organization, detection, diagnosis and treatment, in the cases with recurrence of pulmonary TB is on the increasing, from 17.7 % in the year 2019 to 22.8% in the year 2020, of which die from advanced TB and complications 10.9% in the year 2019 and 13.0% in 2020.

Discussions.

The obtained results confirm the previously published data regarding an increased risk of developing pulmonary TB recurrences and unfavorable outcomes among elderly patients with chronic comorbid pathology and the predominance of male patients [1]. Moreover, there were noted significant respiratory disorders in cases of tuberculosis associated with chronic obstructive pulmonary disease, which were observed regardless of age and gender, demonstrating that pulmonary tuberculosis creates conditions for the development, aggravation of concomitant pathologies of the respiratory system.

Through the synthesis of the relationship between the pathogenetic mechanisms, the clinical and epidemiological indicators of pulmonary tuberculosis and the parameters of associated diseases, it was found that the comorbid pathology in some cases presents the background of the reactivation of the tuberculous process, contributes to difficulties in establishing the

diagnosis, an unfavorable outcome of treatment of the pulmonary TB relapse, and to an severe evolution worsening the prognosis of the patient's life. The tuberculosis infection was frequently one of the main triggers of COPD exacerbations and severe evolution. In the cases of diabetes associated with pulmonary tuberculosis, in the vast majority (up to 85%), diabetes was a pre-existing disease, on the background of which, at different stages of evolution, tuberculosis and its recurrences developed. The highest risk of association of pulmonary tuberculosis was observed in patients with prolonged decompensation of diabetes, regardless of type [6, 13].

The evolution of the polymorphous clinical picture in patients with pulmonary TB associated with comorbidities not only makes the detection and diagnosis difficult, but also complicates the treatment regimen. In addition, the comorbidities worsen patients' psycho-emotional state, which affected treatment adherence, compliance, and ultimately the therapeutic success.

In the context of the aforementioned, it is also worth noting that a number of medical and biological factors, among which MBT resistance to anti-tuberculosis drugs, have an impediment in successfully solving the problem of pulmonary TB relapses associated with comorbidities, which leads to a negative impact on patients' attitude towards the disease and on the treatment adherence.

Currently, taking into account the goals of the World Health Organization strategy to control of tuberculosis and the data reflecting the results of TB surveillance and monitoring, the increase in the number of comorbidities associated with pulmonary TB and the emergence of a new coronavirus infection indicate the need to optimize the collaboration of phthisiopneumologists and family doctors with infectious disease specialists, psychiatrists, endocrinologists, gastrologists, cardiologists, etc. It is important to emphasize that in the current epidemiological situation of TB, it is necessary to improve not only early detection methods, modernization of diagnosis and treatment of pulmonary TB relapses in patients with comorbidities, but also a wider use of rehabilitation methods, being a complement to therapy medicines. According to the definition of the Board of Directors of the American Thoracic Society and the Executive Committee of the European Respiratory Society „Pulmonary rehabilitation accompanies the essential care of the patient, which includes education, changes in the patient's lifestyle, improves the physical and mental health of patients with chronic respiratory diseases

and promotes long-term health improvement. The pulmonary rehabilitation program includes an assessment of the patient's condition, physical training, patient education, nutritional adjustment and psychological support" [10, 14]. Patient rehabilitation measures after the active phase of the disease play a significant role, which must be carried out taking into account the clinical form of TB, the nature of comorbidities, individual characteristics of the body, lifestyle and other aspects. All this underlines the extreme importance of the integration of specialists and a patient-centered approach in the management of patients, as they open new directions for the development of public health.

Conclusions

According to the obtained data, we conclude that comorbidity plays an important role in the development and evolution of pulmonary TB relapses. Understanding their complex interconnection requires a multidisciplinary approach, which will contribute to the improvement of the management of recurrence of pulmonary tuberculosis associated with comorbidities.

The study was carried out within the project from the "State Program 2020-2023", code 20.80009.8007.23.

References.

1. Tudor E., Brumaru A., Moscovciuc A., Corloteanu A., Bolotnikova V. *Relapses of pulmonary tuberculosis in elderly and senile persons in the Republic of Moldova*. The compilation of works of the XXX National Congress on Respiratory Diseases. Moscow, 2020:76-77 (In Russ.).
2. World Health Organization. *Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe*. <https://www.who.int/europe/publications/i/item/97892890540272019>.
3. Alliluev A.S., Filinyuk O.V., Shnayder E.E., Golubchikov P.N., Amichba D.E. *Risk factors for multiple drug resistant tuberculosis relapses*. Tuberculosis and Lung Diseases, 2020; 98(11): 21-26 (In Russ.).
4. Kadyrova A., Akhundova I. *The effects of tuberculosis treatment on the function of the liver of XDR-TB patients with accompanying viral hepatitis (B and C)*. Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova. Medical Sciences, 2019; 3(63):188-190.
5. Moiseeva M.V., Viktorova L.A., Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Mordyk D.I. *Quality of life for patients with chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary tuberculosis and with a combination of two nosologies*. Medical Journal Lechashchiy Vrach. 2019;118:60–63 (In Russ.).
6. Todorico L., Semianov J. *Diabetes mellitus and tuberculosis: the risk of combination of two epidemics*. Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova. Medical Sciences, 2019;3(63):59-64.
7. World Health Organization. *United Nations Common Position on Ending HIV, TB and Viral Hepatitis through Intersectoral Collaboration*, 2018.
8. Iavorsky K.M., Moscovciuc A.F., Bolotnikova V.A., Korlotyanu A.A., Brumaru A.G., Sincarenco I.V. *Chronic non-infectious and infectious lung diseases: modern scope of the problem in the Republic of Moldova*. The compilation of works of the XXIX National Congress on Respiratory Diseases. Moscow, 2019: 120-121 (In Russ.).
9. Vertkin A.L., Skotnikov A.S. *Comorbidity*. Medical Journal Lechashchiy Vrach. 2013;8:78–82 (In Russ.).
10. Sherstneva T.V., Skorniyakov S.N., Podgaeva V.A., Sherstnev S.V., Tsvetkov A.I. *Multidisciplinary approach to supporting treatment compliance in tuberculosis patients*. Tuberculosis and Lung Diseases, 2017;95(1):34-41 (In Russ.).
11. Meshcheryakova N.N., Belevskiy A.S., Kuleshov A.V. *Pulmonary rehabilitation of patients with coronavirus infection COVID-19, clinical examples*. Pulmonologiya, 2020;30(5):715-722 (In Russ.).
12. Sterlikov S.A., Son I.M., Saenko S.S., Rusakova L.I., Galkin V.B. *Proposed impact of COVID-19 pandemic on tuberculosis incidence*. Scientific journal "Current problems of health care and medical statistics", 2020;2:191-205.
13. Khan, M.I., Garg, R.K., Rizvi, I. et al. *Tuberculous myelitis: a prospective follow-up study*. Neurol Sci. 2022, 43, 5615–5624.
14. Nici L., Donner C., Wouters E. et al. *American Thoracic Society/European Respiratory Society, ATS/ERS statement on pulmonary rehabilitation*. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2006, 173(12):1390-1413.
15. American Thoracic Society/European Respiratory Society, ATS/ERS statement on respiratory muscle testing. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2002;166(4):518-624.

CZU: 575.191:615.281:616-002.5

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.11>

PROFILUL MUTAȚIILOR GENICE RESPONSABILILE DE REZISTENȚA *M. TUBERCULOSIS* CĂTRE PREPARATELE ANTITUBERCULOASE

Nelly CIOBANU, cercetător științific

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie “Chiril Draganiuc”,
Chișinău, Republica Moldovae-mail: nelly.ciobanu28@gmail.com

Rezumat.

Implementarea testelor rapide de diagnostic și testare a sensibilității către medicamente necesită o abordare complexă a acestor metode. A fost studiat paternul mutațiilor genice responsabile de rezistență la preparatele antituberculoase de linia I la pacienții cu tuberculoză rezistentă aflați la tratament în staționarul Institutului de Ftiziopneumologie. Rezultatele obținute au fost comparate cu datele similare din studiile precedente. Sa determinat că în ultimii 5 ani rezistența către RIF este determinată predominant de mutația rpoB S531L (82.9%), pentru rezistența la INH este responsabilă mutația katG S315T1 (94.6%).

Cuvinte cheie: mycobacterium tuberculosis, tuberculoza cu rezistență multiplă; tuberculoza cu rezistență extinsă la medicamente; testarea sensibilității către medicamente, metode molecular genetice.

Summary. Profile of gene mutations responsible for *M. tuberculosis* resistance to antituberculosis drugs.

The implementation of rapid diagnostic tests and drug susceptibility testing requires a complex approach to these methods. The pattern of gene mutations responsible for resistance to first-line antituberculosis drugs was studied in patients with resistant tuberculosis undergoing treatment in the inpatient department of the Phthisiopneumology Institute. The obtained results were compared with similar data from previous studies. It was determined that in the last 5 years the resistance to RIF is predominantly determined by the rpoB S531L mutation (82.9%), for the resistance to INH the katG S315T1 mutation (94.6%) is responsible.

Keywords: mycobacterium tuberculosis, multidrug-resistant tuberculosis; tuberculosis with extensive drug resistance; drug sensitivity testing, molecular methods

Резюме. Профиль мутаций генов, ответственных за устойчивость *M. tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам.

Осуществление экспресс-диагностики и тестирования лекарственной чувствительности требует комплексного подхода к этим методам. Изучена картина мутаций генов, ответственных за резистентность к противотуберкулезным препаратам первого ряда, у больных резистентным туберкулезом, находящихся на лечении в стационаре Фтизиопульмонологии. Полученные результаты сравнивались с аналогичными данными предыдущих исследований. Установлено, что в последние 5 лет устойчивость к РИФ определяется преимущественно мутацией rpoB S531L (82,9%), за устойчивость к ИНХ отвечает мутация katG S315T1 (94,6%).

Ключевые слова: микобактерии туберкулеза, туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью; туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью; тестирование на чувствительность к лекарственным средствам, молекулярные методы.

Introducere.

Depistarea precoce a TB MDR permite de a efectua la timp trierea pacienților și fortificarea activităților de control al infecției atât la nivel de staționar, cât și șa nivel de societate. Fortificarea măsurilor de control al infecțiilor sunt cruciale pentru limitarea răspândirii continue a tuberculozei rezistente în spitale și în societate (1, 2, 3, 4, 5, 6).

Creșterea numărului cazurilor de tuberculoză multirezistentă (MDR-TB) și eșecurile terapeutice în tratamentul acestor forme de TB, impune necesitatea optimizării testelor de sensibilitate a *M. tuberculosis* cu scopul corijării tratamentului și reducerii deceselor pacienților

cu aceste forme de tuberculoză. Tratamentul pacienților cu tuberculoză rezistentă la medicamente ar trebui să se bazeze pe măsuri fiabile și cantitative ale testelor de sensibilitate, care au un rol primordial pentru prevenirea amplificării în continuare a rezistenței și pentru exploatarea optimă a preparatelor disponibile (7, 8, 9).

Astfel, la etapa actuală, depistarea cazurilor TB rezistente și în special a celor cu rezistență extinsă, tot mai frecvent sunt grevate de mai multe dificultăți, influențate de variabilitatea agentului patogen. Diagnosticarea întârziată sau incorectă a cazurilor de TB rezistentă, deși sunt aplicate metode sofisticate de testare a rezistenței, poate influența negativ asupra rezultatelor tratamentului

pacienților, care în consecință va duce la transmiterea infecției tuberculoase rezistente în societate. În ultimii 15-20 ani metodele rapide de diagnostic a rezistenței la medicamentele antituberculoase au fost studiate și dezvoltate aprofundat. Au fost elaborate și implementate metode rapide noi, molecular genetice pentru testarea rezistenței către preparatele antituberculoase de linia 1 și unele preparate de linia 2 (10, 11, 12, 13, 14).

Diagnosticul rapid al rezistenței la medicamentele antituberculoase a fost studiat și dezvoltat mai aprofundat numai în ultimele 2 decenii. Au fost elaborate și implementate metode rapide noi, molecular genetice pentru testarea rezistenței către preparatele de linia 1 și unele de linia 2.

Testele rapide pot fi uneori mai puțin exacte decât cultura, crescând posibilitatea unor rezultate fals pozitive și false-negative. Ambele tipuri de erori pot fi costisitoare și dăunătoare.

Scopul studiului.

Determinarea profilului mutațiilor genice responsabile de rezistența *M.tuberculosis* către preparatele antituberculoase linia 1 la pacienții cu tuberculoză rezistentă aflați la tratament în perioada anilor 2018-2022.

Material și metode.

Locul desfășurării studiului: IMSP Institutul Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Laboratorul Microbiologia și Morfologia tuberculozei.

Colectare material

Pe parcursul prezentului studiu, au fost colectate probe de spută de la pacienții cu TB pulmonară, Cazuri noi și Re-tratamente aflați la tratament în staționarul Clinicii nr.1 a Institutului de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”. Tulpinile izolate de *M.tuberculosis* au fost studiate prin metodele microbiologice descrise mai jos.

Criterii de includere

Pentru participare în studiu au fost selectați următorii pacienți: vârsta ≥ 18 ani; caz RIF rezistent în baza rezultatului Xpert MTB/RIF.

Criteriu de excludere

Subiecții au fost excluși din studiu dacă nu au fost în stare să producă minimum 5 ml de spută la momentul înrolării în studiu.

Subiectul de cercetare

Pacienți cu tuberculoză pulmonară cu rezultatele testului la sensibilitate, la care se confirmă tuberculoză multirezistentă sau tuberculoză cu rezistență extinsă și care au fost incluși în tratament.

Metodele de cercetare

Microbiologice

Au fost utilizate metode microbiologice clasice:

- medii de cultură solide (LJ) pentru izolarea și testarea sensibilității *M.tuberculosis complex*, precum și metode rapide pe

- medii de cultură lichide (BACTEC MGIT960) pentru izolarea și testarea sensibilității la medicamente (TSM) a *M.tuberculosis complex*

Metode moleculare

- GenoType MTBDR^{plus} ver 2.0,

- GeneXpert MTB/RIF

Următoarele gene și mutații care conferă rezistență către medicamente au fost studiate:

Tabelul 1.

Gene și mutații cunoscute responsabile de rezistență către INH și RIF

	Isoniazid	Rifampicin
	Gena <i>katG</i>	Gena <i>rpoB</i>
Rezistență înaltă	MUT1 S315T1	MUT3 S531L (S450L)
	MUT2 S315T2	MUT2A H526Y (H445Y)
		MUT2B H526D (H445D)
Rezistență joasă	<i>inhA</i> promoter	MUT1 D516V (D435V)
	MUT1 c-15t	
	MUT2 a-16g	
	MUT3 t-8c	
	MUT4 t-8a	

Rezultate. Au fost incluși în studiu 1258 pacienți cu rezistență la preparatele antituberculoase linia 1, dintre care 80% (n=1006) au demonstrat rezistență la ambele preparate (INH&RIF), 17.8% (n=224) au demonstrat rezistență doar la INH și 2.2% (n=28) au fost rezistenți doar la RIF.

Pentru studierea profilului de gene mutante responsabile de rezistență, tulpinile izolate prin metode culturale au fost testate prin metoda moleculară GenoType MTBDR^{plus}. Toate investigațiile au fost realizate în Laboratorul Național de Referință pe parcursul anilor 2018 – 2022.

Rezultatele obținute sunt demonstrate în tabelul 2.

Tabelul 2.

Rezultatele testării tulpinilor *M.tuberculosis* rezistente la Rifampicină.

Gene & Mutații responsabile de RIF REZ	TB Caz Nou-722		Re-tratament-312		Total-1034	
<i>rpoB</i> MUT1	8	1.1	4	1.3	12	1.2
<i>rpoB</i> MUT2A	2	0.3	3	1	5	0.5
<i>rpoB</i> MUT2B	4	0.6	4	1.3	8	0.8
<i>rpoB</i> MUT3	597	82.7	260	83.3	857	82.9
<i>rpoB</i> WT+Mutații	31	4.3	11	3.5	42	4.1
<i>rpoB</i> WT absentă	80	11.1	30	9.6	110	10.6

Cea mai frecventă mutație care a fost responsabilă de rezistența a 857 tulpini de *M.tuberculosis* a fost mutația *rpoB* cu codonul S531L TCG-TGG, și a constituit 82.9%. Această mutație este responsabilă de rezistența de nivel înalt. Nu sa constatat o dife-

rență statistică între mutațiile depistate la izolatele de la pacienții cu TB cazuri noi și cei cu re-tratamente ($p > 0.05$). Doar în 2.5% cazuri ($n=25$) rezistența la Rifampicină a fost provocată de alte mutații (H526Y, H526D). În 4.1% ($n=42$) au fost depistate atât mutațiile responsabile de rezistență față de RIF, dar și genele sălbatice corespunzătoare, fenomen care poate indica la o posibilă tulpină mixtă. La 11.1% ($n=80$) pacienți cu TB cazuri noi și 9.6% ($n=30$) pacienți cu TB re-tratamente nu au fost depistate mutații responsabile de rezistență la RIF, dar s-a constatat lipsa genei corespunzătoare, în baza cărui fapt s-a stabilit rezistența dedusă.

Rezultatele testării tulpinilor *M.tuberculosis* rezistente la Isoniazidă

Tabelul 3.

Rezultatele testării tulpinilor *M.tuberculosis* rezistente la Isoniazidă

Gene & Mutații responsabile de rezistența la INH	TB Caz Nou + Re-tratament (1230)	%
H inhA WT+ H inhA MUT1	27	2.2
H katG MUT1	604	49.1
H katG MUT1, H inhA MUT1&2	559	45.4
H katG WT+Mutații	36	2.9
H katG WT abs+inhA WT abs	4	0.3

Mutațiile responsabile de rezistența joasă la INH (*inhA* promoter) au fost depistate la tulpinile *M.tuberculosis* din studiul dat doar în 2.2% ($n=27$). În studiile precedente rezistența joasă precedată de prezența *inhA* promoter a fost depistată în 1.9% (15).

Mutațiile MUT1 S315T1, MUT1 S315T2 împreună cu promotorul *inhA* au fost depistate la 94.6% ($n=1163$) din tulpinile *M.tuberculosis* din studiul dat. Doar MUT1 S315T1 a fost responsabilă de 49.1% ($n=604$) cazuri de rezistență, și în 45.4% ($n=559$) această mutație a fost prezentă împreună MUT1 S315T2 și *inhA* promoter.

În studiul dat fenomenul de rezistență cu prezența mutațiilor și concomitent prezența și a genelor sălbatice sa constatat la 2.9% ($n=36$) din pacienți incluși în cercetare. Rezistența dedusă prin constatarea absenței mutațiilor cunoscute responsabile de rezistență la INH, dar și absența unor gene sălbatice a fost constatată doar în 4 cazuri (0.3%).

Discuții.

Noi regimuri terapeutice în tratamentul tuberculozei impune crearea de noi priorități pentru testarea sensibilității către medicamente. Din cauza creșterii lente a *M.tuberculosis*, rezultatele TSM bazat pe cultură **nu sunt disponibile imediat** pentru medici pentru a fi luate în considerație la alegerea tratamen-

tului pacienților cu TB-MDR. Reducerea timpului de obținere a rezultatelor testelor este prioritară în acest domeniu. Tot odată dezvoltarea și implementarea testelor rapide de diagnostic și testare a sensibilității către medicamente necesită o abordare complexă a acestor metode.

În prezent, metodele moleculare comercial disponibile pentru testarea rezistenței medicamentoase către Rifampicină și Isoniazidă (Line Probe Assay -LPA) identifică mutații în codonii 516, 526 și 531. Există un nivel ridicat de concordanță între TSM molecular și fenotipic. Acest lucru se datorează faptului că mutațiile asociate cu rezistența la RIF sunt localizate, în special, în segmentul 81-pb al genei *rpoB*, iar mutațiile în afara regiunii sunt mai puțin frecvente.

Deși 90% din tulpinile rezistente la RMP sunt rezistente și la INH, testarea moleculară pentru INH rezistentă la medicamente este importantă. În primul rând oferă posibilitatea de a adăuga INH la un tratament cu medicamente din linia a doua, în cazurile când este absentă mutația katG315. În al doilea rând, implicările rezistenței la RMP sunt diferite, dacă sunt însoțite de rezistență la INH.

Sistemele de hibridizare pe bandă (Line Probe Assay-LPA) utilizate în prezentul studiu, detectează mutațiile în gena *inhA* pozițiile 16, 15 și 8, și katG codonul 315. Mutația katGS315T conferă o rezistență înaltă la INH (MIC 1mg/l), dar nu afectează sensibilitatea la ETH.

Datele limitate privind asocierea directă între mutația katGS315T și rezultatele clinice sugerează un risc sporit de eșec al tratamentului, decese și recidive după tratamentul unor astfel de pacienți cu preparate de linia 1. În cazul mutației katGS315T, INH ar trebui exclusă din schema de tratament. Comparativ cu katGS315T, promotorul mutației *inhA* conferă un nivel scăzut de rezistență la INH (MIC <1mg/l), însă afectează semnificativ sensibilitatea la Etionamidă.

Date limitate, directe și indirecte, nu sugerează nici un efect asupra ratelor de vindecare pentru tratamentul standard cu preparate de linia 1. Astfel, în cazul promotorului mutației *inhA*, ar putea fi administrată INH - de preferință în doze mari (15–20 mg/kg greutate corporală) – în combinație cu alte medicamente. În cazul promotorului mutației *inhA*, nivelul de rezistență ar trebui să fie confirmat prin metode fenotipice. Mutația *inhA* corelează cu rezistența joasă la INH, fiind un punct de relevanță clinică, deoarece bolnavii cu această mutație pot fi tratați cu doze mai mari de INH.

Cu toate acestea, clinicienii ar trebui să fie conștienți de faptul că tulpinile care posedă mutații rare sau mutații din afara segmentelor obișnuite, care nu sunt vizate de testele comerciale, ar putea să se răspândească și să devină predominante în unele cazuri.

Deși ele nu acoperă toate mutațiile implicate în rezistență la RMP, metodele moleculare pentru RMP ar putea fi considerate un standard pentru evaluarea unui diagnostic rapid la pacienții cu TB MDR. Mai mult de 95% din tulpinile rezistente la RMP au mutații în segmentul 81-pb al genei rpoB. Mutațiile S531L și H526Y/D conferă rezistență de nivel înalt la toate rifamicinele, cu dovezi puternice, directe și indirecte, de asociere cu rezistența clinică. În schimb, mutația **D516T** afectează predominant Rifampicina (RMP), dar mai puțin Rifabutina (RBT). Prin urmare, RBT ar putea fi considerată ca o opțiune pentru o combinație terapeutică, deși, sunt puține date clinice pentru utilizarea RBT-ului. Pentru că mutația L533 are un efect neînsemnat asupra sensibilității la toate rifamicinele, RMP și RBT sunt o opțiune pentru o combinație terapeutică în cazul unor astfel de tulpini.

Analiza sinergică a mutațiilor în genomul *M.tuberculosis*, rezultatele TS fenotipice și informațiile despre rezultatele clinice vor îmbunătăți în mod substanțial tratamentul pacienților cu TB rezistentă. Dacă ar fi colectate sistematic date calitative, iar rezultatele ar fi fost fezabile și reproductibile, creșterea numărului de dovezi despre semnificația mutațiilor specifice în genomul *M.tuberculosis* ar putea permite, în cele din urmă, diagnosticul TB rezistentă prin metode moleculare, pentru a înlocui rezultatele TS bazate pe cultură.

Concluzii

Mutațiile katG315 care conferă rezistență de nivel înalt la Isoniazidă, sau depistat la 94.6% din tulpinile *M.tuberculosis complex* evaluate. Mutații inhA promoter, responsabilă de rezistență joasă la INH sa depistat în 2.2%.

La 82.9% tulpini a fost depistate mutațiile rpoB în codonul S531L. În 4.1% au fost depistate atât mutațiile responsabile de rezistență față de RIF, dar și genele sălbatice corespunzătoare, fenomen care poate indica la o posibilă tulpină mixtă.

În 10.6% cazuri rezistența la Rifampicină a fost dedusă prin lipsa unei gene sălbatice.

Rezultatele TSM obținute prin metode moleculare ar trebui să fie urmate nu numai de abreviatu-
ra „rezultate rezistente”, dar și de notarea mutațiilor identificate cu scopul de a oferi medicilor îndrumare, bazată pe cele mai bune dovezi disponibile

Bibliografie

1. Crudu V., Merker M., Ch.Lange, E. Noroc, E. Romancenco, D. Chesov, S.Niemann. *Transmission of mycobacterium tuberculosis Ural 16315 lineage causing multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients*. ERJ. 2015.V. 46 Issue suppl 59. DOI: 10.1183/13993003.congress2015.PA2739
2. Cohen T et al. *Challenges in estimating the total burden of drug-resistant tuberculosis*. American Journal of Respiratory Critical Care and Medicine, 2008, 177(12):1302–1306.
3. Jenkins HE, Crudu V, Soltan V, Ciobanu A, Domete L, Cohen T. *High risk and rapid appearance of multi-drug resistance during tuberculosis treatment in Moldova*. Eur Respir J. 2014 Apr;43(4):1132-41.
4. Jenkins H E, Ciobanu A., Plesca V., Crudu V., Soltan V., Cohen T. Risk factors and timing of default from treatment for non-multidrug-resistant tuberculosis in Moldova. JTL-03/2013; 17(3):373-80.
5. Jenkins H.E, Plesca V., Ciobanu A., Crudu V., Galusca I., Soltan V., Serbulenco A., Zignol M., Dadu A., Masoud Dara, Cohen T. *Assessing spatial heterogeneity of MDR-TB in a high burden country*. European Respiratory Journal 10/2012.
6. Crudu V., Matthias Merker, Lange Ch., Noroc E., Romancenco E., Chesov D., Günther Gunar, Niemann S. *Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis*. JTL-04-15-0327
7. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis-- 5th ed. WHO/HTM/TB/2015.13
8. Sayera Banu, S. M. Mazidur Rahman et all. *Discordance across Several Methods for Drug Susceptibility Testing of Drug-Resistant Mycobacterium tuberculosis Isolates in a Single Laboratory*. Journal of Clinical Microbiology p. 156 –163 January 2014, V. 52 Number 1
9. Salman Siddiqi, Mona Javaid and Sabine Rüscher-Gerdes. *Direct Drug Susceptibility Testing of Mycobacterium tuberculosis for Rapid Detection of Multidrug Resistance Using the Bactec MGIT 960 System: a Multicenter Study*. J. Clin. Microbiol. 2012, 50(2):435.
10. Molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB): policy statement. Geneva, Switzerland. WHO.2008.
11. 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.
12. Ardito F, et al.2001. *Evaluation of BACTEC Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT 960) automated system for drug susceptibility testing of M.tuberculosis*. J. Clin. Microbiol.39:4440– 4444.
13. 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 RIF and INH Resistances*. Journal of Clinical Microbiology. 2012, v. 50, nr. 4, 1264–1269. ISSN: 0095-1137.
14. 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*. Bull. Academy of Science of R. Moldova, 4(36) 2012, ISSN 1857-0011.
15. Ciobanu N., Alexandru S., Chesov D., Codreanu A., Lange C., Crudu V. *The correlation between levels of phenotypic resistance and genotypic mutations of M.tuberculosis*. Russian Journal of Infection and Immunity. 2018;8(4):565.

CZU: 616-002.5:579.873.21

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.12>

PROFILUL DE REZISTENȚĂ A *M. TUBERCULOSIS* LA CAZURILE SECUNDARE DE TUBERCULOZĂ ÎN RAPORT CU CAZUL INDEX

Andrei CORLOTEANU, doctorand

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie “Chiril Draganiuc”

e-mail: acorloteanu@gmail.com

Rezumat.

În articol sunt prezentate date obținute în rezultatul studierii concordanței profilului de rezistență a *M. tuberculosis* la medicamentele antituberculoase de linia I și II la cazurile secundare din focarele intradomiciliare de tuberculoză în raport cu caz index. Datele demonstrează concordanță a profilului de rezistență la medicamentele antituberculoase de linia I (HRES) în 63,2% de cazuri perechi index-secundar, și în 40,7% cazuri perechi index-secundar la medicamentele antituberculoase de linia II. Concordanța înaltă a profilului de rezistență la medicamentele antituberculoase de linia I și de linia II, oferă dovezi importante pentru elaborarea regimurilor de tratare a unui contact intradomiciliar cu tuberculoză fără rezultate TSM (Testul de sensibilitate la medicamente), până la obținerea acestora, prin utilizarea unui regim de tratament antituberculos adaptat la rezultatele TSM ale cazului index, de asemenea și utilizării profilului de rezistență al cazului index TB-DR pentru a selecta un regim de tratament preventiv a infecției tuberculoase pentru contactele intradomiciliare.

Cuvinte cheie: tuberculoză, focar intradomiciliar, caz index, caz secundar de tuberculoză, preparate antituberculoase, tratament.

Summary. The resistance profile of *M. Tuberculosis* in secondary cases of tuberculosis in relation to the index case.

The article presents data obtained as a result of the study of the concordance of the resistance profile of *M. tuberculosis* to first- and second-line antituberculosis drugs in secondary cases from tuberculosis households in relation to the index case. The data demonstrate concordance of the first-line antituberculosis drug resistance profile (HRES) in 63.2% of index-secondary pair cases, and in 40.7% of second-line antituberculosis drug pair index-secondary cases. The high concordance of the resistance profile to first-line and second-line antituberculosis drugs provides important evidence for the development of regimens for the treatment of an indoor contact with tuberculosis without TSM (Drug Susceptibility Test) results, until they are obtained, by using a TB treatment regimen tailored to the TSM results of the index case, also using the resistance profile of the TB-DR index case to select a preventive TB treatment regimen for infected household contacts.

Keywords: tuberculosis, domestic outbreak, index case, secondary case of tuberculosis, antituberculosis preparations, treatment.

Резюме. Профиль резистентности *M. Tuberculosis* при вторичных случаях туберкулеза по отношению к индексному случаю.

В статье представлены данные, полученные в результате изучения соответствия профиля резистентности к противотуберкулезным препаратам первого и второго ряда при вторичных случаях бытовых очагах туберкулеза по отношению к индексному случаю. Полученные данные демонстрируют соответствие профиля резистентности к противотуберкулезным препаратам первого ряда (HRES) в 63,2% случаев пары индекс-вторичный и в 40,7% случаев пар индекс-вторичный к противотуберкулезным препаратам второго ряда. Высокая согласованность профиля резистентности к противотуберкулезным препаратам первого и второго ряда является важным доказательством для разработки схем лечения контактного лица с туберкулезом из бытовых очагов без результатов ТЛЧ (теста на лекарственную чувствительность) до их получения с использованием схему лечения туберкулеза, адаптированную к результатам ТЛЧ индексного случая, а также с использованием профиля резистентности индексного случая ЛУ-ТБ для выбора режима профилактического лечения туберкулеза для бытовых контактов.

Ключевые слова: туберкулез, бытовой очаг, индекс случай, вторичный случай туберкулеза, противотуберкулезные препараты, лечение.

Introducere.

Contactele intradomiciliare ale pacienților cu TB prezintă un risc înalt de a fi infectați cu *Mycobacterium tuberculosis* și de a dezvolta boala TB [1]. Un diagnostic de TB drogerezistentă la cazul index face implementarea acestor practici mai dificilă. În cazul

când un contact intradomiciliar al unui caz index, în special cu TB-DR, este diagnosticat cu TB și un rezultat TSM nu este disponibil imediat, se pune întrebarea ce regim de tratament să inițieze. Situație similară apare și în absența unui specimen bacteriologic sau a unui diagnostic rapid TSM.

Scop.

Studierea concordanței profilului de rezistență a *M. Tuberculosis* la medicamentele antituberculoase de linia I și II la cazurile secundare din focarele intradomiciliare de tuberculoză în raport cu cazul index.

Material și metode.

Pentru studiarea concordanței profilului de rezistență la medicamentele antituberculoase de linia I și II între pacienții cu tuberculoză caz index și caz secundar din focarele intradomiciliare de tuberculoză s-a analizat 163 cazuri secundare perechi la 138 cazuri index la preparatele antituberculoase de linia I și preparatele de linia II la 54 de cazuri secundare perechi la 32 cazuri index din focarele intradomiciliare de tuberculoză notificate în Republica Moldova în perioada anilor 2012-2016.

Sensibilitatea la medicamentele antituberculoase s-a determinat prin metoda culturală - mediul lichid (metoda BACTEC MGIT 960) mediul solid Löwenstein-Jensen, teste molecular-genetice - GeneXpert MTB/RIF, Testul GenoType MTBDR *plus* (RIF/INH) și Genotype MTBDRsl.

În cazul când rezultatele TSM ale contactului și al cazului index au fost în aceeași categorie de rezistență (de exemplu, caz index TB-MDR și contact cu TB-MDR), rezultatele au fost considerate „concordante”. În cazul că modelul TSM al unui contact a diferit în categoria de rezistență la medicamente a cazului index, contactul a fost clasificat drept „discordant”.

Rezultate.

Concordanța profilului de rezistență la medicamentele antituberculoase de linia I (HRES) s-a studiat la 163 cazuri-perechi formate din cazul index și cazul secundar de tuberculoză dezvoltat în focarul intradomiciliar de tuberculoză, în care atât cazul index și cel puțin un caz secundar au avut izolate testate. La analiza comparativă a acestora, în cea mai înaltă pondere de 63,20% (103/163) de cazuri perechi index-secundar spectrul de sensibilitate a cazului secundar a concordat cu cazul index statistic semnificativ ($\chi^2=318,673$, $p<0,001$), dintre care 29,10% (30/103) cazuri perechi cu rezistență la toate medicamentele antituberculoase de linia I HRES, cu rezistență la HRS în 15,5% (16/103) cazuri, HES în 2,9% (3/103) cazuri, HS un caz pereche 0,9%, cu rezistență la S în 4,8% (5/103) cazuri perechi, și cu TSM sensibil la toate medicamentele antituberculoase de linia I în 29,5% (48/163) cazuri perechi, cu diferență statistic semnificativă ($\chi^2= 318,673$; $p<0,001$).

În 36,8% (60/163) cazuri perechi index-secundar sensibilitatea la preparatele de linia I a cazului secundar nu a coincis cu cazul index. S-au determinat următoarele combinații a cazului secundar în raport cu cazul index, unde cazul index este cu *M. tuberculosis*

rezistență la toate medicamentele de linia I: rezistent HRS în 12 (7,4%) cazuri, rezistent HS în 2 (1,2%) cazuri, H rezistent în 1 (0,6%) caz, și sensibil la toate medicamentele de linia I HRES în 6 (3,7%). În cazul index cu spectrul de sensibilitate H^RR^RES^R profilul cazul secundar a fost HRES rezistent în 2,5% (4) cazuri, rezistent la HS în 1 (0,6%) caz pereche, HRES sensibil în 1,9% (3) cazuri. Un caz-pereche (1,6%) cazul index cu rezistență la HR dar cazul secundar cu rezistență la HS.

În cazul index cu rezistență la HES cazul secundar la cu rezistență la HRS un (0,6%) caz și în 3 (1,9%) cazuri spectrul de rezistență a coincis HES. Cazurile secundare a cazului index cu rezistență la HS au avut următoarea combinație de rezistență: câte un caz 0,6% HRES rezistent, HES, H, HRES sensibil și 2 (1,2%) cazuri cu rezistență la S și un caz spectrul a concordat cu cazul index rezistent HS (Tab. 1).

În 6 cazuri secundare HRES sensibile, cazurile perechi index au fost în câte un caz rezistent H și ES, 2 (1,2 %) cazuri cu rezistență R și 3 (1,9%) cazuri, cazul index a avut următorul spectru de sensibilitate HRE^RS. În focarele cu cazul index cu rezistență la S 2 (1,9%) cazurile secundare au fost rezistențe la toate medicamentele antituberculoase de linia I HRES, 2 (1,9%) au fost sensibile la HRES, un caz (0,6%) cu rezistență E rezistent și 5 (3,0%) cazuri a corespuns spectrul de sensibilitate cu cazul index HRES^R. În cazurile index sensibile cazurile secundare perechi au fost rezistente la HRES în 6 (3,7%), în 2 (1,2%) cazuri rezistente la HRS, în câte un caz (0,6%) HS, E și S (Tab. 1).

Concordanța profilului de rezistență la medicamentele antituberculoase de linia II s-a studiat la 54 perechi index-secundar, formate din 32 cazuri index și 54 cazuri secundare de tuberculoză din focarul intradomiciliar. În 40,7% (22/54) de perechi index-secundar spectrul de sensibilitate la medicamentele antituberculoase de linia a II a corespuns. La analiza comparativă a cazului index în raport cu cazul secundar, după spectrul de sensibilitate la medicamentele de linia II fluorochinolone Ofx/Lfx, s-a determinat concordare în 70,4% (38/54) cazuri perechi cu diferență statistic semnificativă ($\chi^2= 1169,1$; $p<0,001$), dintre care 10,5% (4/38) cazuri au fost cu rezistență la fluorochinolone. În 5,5% (3/54) cazuri perechi, cazul index a fost sensibil la fluorochinolone iar cazul secundar rezistent. Corespunderea spectrului de sensibilitate la medicamentele injectabile de linia II Am/Km/Cm a fost determinată în 68,5% (37/54) dintre cazurile perechi, cu predominarea cazurilor perechi index-secundar sensibile la medicamentele injectabile de linia II Am/Km/Cm în 66,6% (36/54). Gradul de corespundere este cu diferență statistic semnificativă ($\chi^2= 1169,1$; $p<0,001$) (Tab. 2).

Tabelul 1.

Perechi index-secundar cu rezultatele testării de sensibilitate pentru medicamentele de linia I

Caz index	Caz secundar	Perechi index-secundar (n=163)			Chi-Square (χ^2), Valoarea p
		abs	%	% din 163	
HRES rezistent	HRES rezistent	30	58,8%	18,4	$\chi^2=$ 318,673 p<0,001
	H ^R R ^R ES ^R	12	23,5%	7,4	
	H ^R RES ^R	2	3,9%	1,2	
	H ^R RES	1	2,0%	0,6	
	HRES sensibil	6	11,8%	3,7	
		51	100,0%		
H ^R R ^R ES ^R	HRES rezistent	4	16,7%	2,5	
	H ^R R ^R ES ^R	16	66,7%	9,8	
	H ^R RES ^R	1	4,2%	0,6	
	HRES sensibil	3	12,5%	1,9	
		24	100,0%		
H ^R R ^R ES	H ^R RES ^R	1	100,0%	0,6	
H ^R RE ^R S ^R	H ^R R ^R ES ^R	1	25,0%	0,6	
	H ^R RE ^R S ^R	3	75,0%	1,9	
		4	100,0%		
H ^R RES ^R	HRES rezistent	1	14,3%	0,6	
	H ^R RE ^R S ^R	1	14,3%	0,6	
	H ^R RES ^R	1	14,3%	0,6	
	H ^R RES	1	14,3%	0,6	
	HRES ^R	2	28,6%	1,2	
	HRES sensibil	1	14,3%	0,6	
		7	100,0%		
H ^R RES	HRES sensibil	1	100,0%	0,6	
H ^R R ^R ES	HRES sensibil	2	100,0%	1,2	
HRE ^R S ^R	HRES rezistent	1	100,0%	0,6	
HRE ^R S	HRES sensibil	3	100,0%	1,9	
HRES ^R	HRES rezistent	2	20,0%	1,2	
	HRE ^R S	1	10,0%	0,6	
	HRES ^R	5	50,0%	3,0	
	HRES sensibil	2	20,0%	1,2	
		10	100,0%		
HRES sensibil	HRES rezistent	6	10,2%	3,7	
	H ^R R ^R ES ^R	2	3,4%	1,2	
	H ^R RES ^R	1	1,7%	0,6	
	HRE ^R S	1	1,7%	0,6	
	HRES ^R	1	1,7%	0,6	
	HRES sensibil	48	81,4%	29,5	
		59	100,0%		

Notă: ^R – rezistent.

Tabelul 2.

Perechi index-secundar cu rezultatele testării de sensibilitate pentru medicamentele de linia II

Caz index	Caz secundar	Perechi index-secundar (n=54)			Chi-Square (χ²), Valoarea p
		abs	%	%	
H ^R R ^R ES ^R Am	H ^R R ^R ES ^R KmEto ^R Cm	1	100,0%	1,85	χ²= 1169,1 p<0,001
H ^R R ^R ES ^R Eto ^R AmLfxCm	H ^R R ^R ES ^R Eto ^R AmLfxCm	2	66,7%	3,72	
	H ^R R ^R ES ^R Eto ^R PasAmLfx	1	33,3%	1,85	
		3	100,0%		
H ^R R ^R ES ^R Eto ^R CsAmCm ^R	H ^R R ^R ES ^R Eto ^R AmLfxCm	1	100,0%	1,85	
H ^R R ^R ES ^R Eto ^R OfxPasCm	H ^R R ^R ES ^R Eto ^R AmLfx ^R Cm	2	66,7%	3,72	
	H ^R R ^R ES ^R EtoAmLfx ^R Cm	1	33,3%	1,85	
		3	100,0%		
H ^R R ^R ES ^R Eto ^R KmOfxCs	H ^R R ^R ES ^R Eto ^R KmOfxCSPas	1	33,3%	1,85	
	H ^R R ^R ES ^R EtoOfxPasCm	1	33,3%	1,85	
	H ^R R ^R E ^R S ^R Eto ^R KmOfxCS	1	33,3%	1,85	
		3	100,0%		
H ^R R ^R ES ^R EtoOfx ^R PasAmCm	H ^R R ^R ES ^R EtoOfx ^R PasAmCm	1	100,0%	1,85	
H ^R R ^R ES ^R EtoKmPas	H ^R R ^R E ^R S ^R EtoKmOfxCs	1	100,0%	1,85	
H ^R R ^R ES ^R EtoKmOfxCsPas	H ^R R ^R ES ^R Eto ^R AmLfxCm	2	100,0%	3,72	
H ^R RE ^R S ^R EtoOfxPas	H ^R RE ^R S ^R Eto ^R OfxPasCm	1	100,0%	1,85	
H ^R RE ^R S ^R EtoOfxCsPas ^R	H ^R RE ^R S ^R EtoOfxPasCm	1	100,0%	1,85	
H ^R RE ^R S ^R EtoOfxCsPas	H ^R R ^R ES ^R Eto ^R OfxPasAmCm	1	100,0%	1,85	
H ^R R ^R E ^R S ^R Z ^R	H ^R R ^R E ^R S ^R EtoPas	1	100,0%	1,85	
H ^R R ^R E ^R S ^R Eto ^R AmLfxCm	H ^R R ^R E ^R S ^R Eto ^R AmLfxCm	1	50,0%	1,85	
	H ^R R ^R E ^R S ^R EtoOfxPas ^R Cm	1	50,0%	1,85	
		2	100,0%		
H ^R R ^R E ^R S ^R Eto ^R PasAm ^R LfxCm ^R	H ^R R ^R ES ^R EtoAmLfxCmZ	1	100,0%	1,85	χ²= 1169,1 p<0,001
H ^R R ^R E ^R S ^R Eto ^R Cs	H ^R R ^R E ^R S ^R Eto ^R AmLfxCm	1	50,0%	1,85	
	H ^R R ^R E ^R S ^R Eto ^R Ofx ^R PasCm	1	50,0%	1,85	
		2	100,0%		
H ^R R ^R E ^R S ^R Eto ^R CsPas	H ^R R ^R ES ^R EtoKmOfxCs	1	33,3%	1,85	
	H ^R R ^R E ^R S ^R Eto ^R AmLfxCm	1	33,3%	1,85	
	H ^R R ^R E ^R S ^R EtoOfx ^R PasCm	1	33,3%	1,85	
		3	100,0%		
H ^R R ^R E ^R S ^R Eto ^R OfxPasAmLfxCm	H ^R RES ^R Eto ^R OfxPasAmCm	1	100,0%	1,85	
H ^R R ^R E ^R S ^R Eto ^R OfxCs	H ^R R ^R E ^R S ^R Eto ^R KmOfxCsPas	1	100,0%	1,85	
H ^R R ^R E ^R S ^R Eto ^R OfxCsPas	H ^R R ^R E ^R S ^R Eto ^R AmLfxCm	1	100,0%	1,85	
H ^R R ^R E ^R S ^R Eto ^R KmOfx ^R Pas	H ^R R ^R E ^R S ^R EtoOfx ^R PasAmCm	1	100,0%	1,85	
H ^R R ^R E ^R S ^R Eto ^R KmOfx ^R CsPas	H ^R RES ^R EtoKmAmLfx	1	100,0%	1,85	
H ^R R ^R E ^R S ^R Eto ^R KmOfxCs	H ^R R ^R ES ^R EtoOfxPasCm	1	100,0%	1,85	
H ^R R ^R E ^R S ^R Eto ^R KmOfxCsPas	H ^R R ^R ES ^R Eto ^R AmLfxCm	1	33,3%	1,85	
	H ^R R ^R ES ^R EtoAmLfxCmZ	1	33,3%	1,85	
	H ^R R ^R E ^R S ^R EtoPas	1	33,3%	1,85	
		3	100,0%		

H ^R R ^R E ^R S ^R EtoOfx ^R PasAmCm	H ^R R ^R E ^R S ^R EtoOfx ^R PasAmCm	1	50,0%	1,85	
	H ^R R ^R E ^R S ^R EtoOfx ^R PasAmCm	1	50,0%	1,85	
		2	100,0%		
H ^R R ^R E ^R S ^R EtoOfxPasCm	H ^R RESEtoOfxPasAmCm	1	100,0%	1,85	
H ^R R ^R E ^R S ^R EtoOfxPasAmCm	H ^R R ^R E ^R S ^R EtoAmLfxCm	1	16,7%	1,85	
	H ^R R ^R E ^R S ^R Eto ^R AmLfxCm	1	16,7%	1,85	
	H ^R R ^R E ^R S ^R Eto ^R OfxPasAmCm	1	16,7%	1,85	
	H ^R R ^R E ^R S ^R EtoAmLfxCm	1	16,7%	1,85	
	H ^R R ^R E ^R S ^R EtoOfxPasAmCm	2	33,3%	3,72	
		6	100,0%		
H ^R R ^R E ^R S ^R EtoKm ^R OfxCs ^R Pas	H ^R R ^R E ^R S ^R EtoOfxPasAmCm ^R	1	100,0%	1,85	
H ^R R ^R E ^R S ^R EtoKm ^R OfxCsPas ^R	H ^R R ^R E ^R S ^R Eto ^R AmLfxCmZ	1	100,0%	1,85	
H ^R R ^R E ^R S ^R EtoKmOfxCs	H ^R R ^R E ^R S ^R Eto ^R KmOfxPas	1	100,0%	1,85	
H ^R R ^R E ^R S ^R EtoKmOfxCsPas	H ^R R ^R E ^R S ^R EtoAmLfxCm	2	100,0%	3,72	
H ^R R ^R E ^R S ^R EtoKmOfxCsPasAm	H ^R R ^R E ^R S ^R Eto ^R OfxAmLfxCm	1	50,0%	1,85	
	H ^R R ^R E ^R S ^R EtoKmOfxCsPasAm	1	50,0%	1,85	
		2	100,0%		
HRESZ	H ^R R ^R E ^R S ^R EtoAmLfxCm	1	50,0%	1,85	
	HRESZ	1	50,0%	1,85	
		2	100,0%	1,85	
Total perechi		54			

Notă: R – rezistent.

Printre cazurile index, cazuri cu rezistență la fluoroquinolone/injectabile de linia II s-a determinat în 25,0% (8/32 caz index) și 18,5% (10/54) printre cazurile secundare. Caz index cu rezistență la fluoroquinolone/injectabile de linia II fără caz secundar cu rezistență la fluoroquinolone/injectabile de linia II în pereche, a fost diagnosticat în 7,4% (4/32) cazuri dintre care 75,0% (3/4) sunt cu rezistență la injectabile de linia II. Cazuri cu rezistență la fluoroquinolone/injectabile de linia II printre cazurile secundare fără asociere cu caz index s-a determinat în 50,0% (5/10) cazuri, toate cu rezistență la fluoroquinolone. Corespunderea profilului cu rezistență pentru fluoroquinolone/injectabile de linia II la cazurile perechi index-secundar s-a determinat în 9,2% (5/54) cazuri, dintre care cu rezistență la injectabile de linia II a corespuns un caz (1,85%).

Spectrul de sensibilitate la Eto la cazurile perechi a corespuns în 55,5% (30/54) de cazuri, dintre care 53,3% (16/30) cazuri perechi cu rezistență la Eto. Caz index rezistent la Eto și cazul secundar sensibil, s-a remarcat în 20,3% (11/54) cazuri.

Discuții.

Contactele intradomiciliare ale pacienților cu TB prezintă un risc înalt de a fi infectați cu *Mycobacterium tuberculosis* și de a dezvolta boala TB [1].

Gradul de contagiozitate a persoanei bolnave de TB, contactul cu sursa de infecție, condițiile de viață supraaglomerate crește riscul de transmitere a TB [2]. Persoanele care contactează în cadrul familiei cu un bolnav de TB sunt supuse unui risc mai mare decât cele ce contactează ocazional cu sursa de infecție [3]. Riscul unei persoane, care a contactat cu sursa de infecție, de a se îmbolnăvi depinde de contagiozitatea pacientului cu TB, de durata și proximitatea contactului [4], și sensibilitatea persoanei care a contactat [5].

Mycobacterium tuberculosis se transmite în cea mai mare parte prin nucleeele de picături produse în timpul tusei, vorbirii, cântului sau strănutului [6]. Cel mai important factor de risc în dezvoltarea TB activă îl reprezintă contactul cu cazul de TB care prezintă frotiu pozitiv [7]. Densitatea bacililor în frotiul de spută este un factor de risc semnificativ în transmiterea *M. tuberculosis* [7, 8, 9].

La analiza proporției de contacte din focarul intradomiciliar ale căror rezultate ale testului de sensibilitate la medicamente de linia I sunt în concordanță cu cele ale cazului index cu tuberculoză, în cea mai înaltă pondere de 63,20% (103/163) de cazuri perechi index-secundar spectrul de sensibilitate a cazului secundar a concordat cu cazul index, dintre care 29,10% (30/103) cazuri perechi cu rezistență la toate medica-

mentele antituberculoase de linia I HRES, cu rezistență la HRS în 15,5% (16/103) cazuri, HES în 2,9% (3/103) cazuri, HS un caz pereche 0,9%, cu rezistență la S în 4,8% (5/103) cazuri perechi, și cu TSM sensibil la toate medicamentele antituberculoase de linia I în 29,5% (48/163) cazuri perechi. În altă ordine de idei, din 51 de perechi cazuri index-secundar unde cazul index este cu spectrul HRES rezistent, cazul secundar a concordat cu rezistența la H și R în 82,35% (42/51) cazuri, dintre care 58,8% (30/51) izolatele au concordat cu cazul index pentru rezistență la toate preparatele de linia I (HRES). Datele din literatură relatează concordanță variată a rezultatelor testului de sensibilitate la medicamente de linia I a cazului secundar în raport cu cele ale cazului index cu tuberculoză. Chiang SS și coaut. (2021) relatează concordanța profilului de rezistență între cazuri secundare și cazurile index ale acestora în 54,3% [10]. Parr JB, ș.a. (2014) au studiat concordanța spectrului de rezistență pentru izoniazidă, rifampină, etambutol, streptomycină și pirazinamidă la 112 perechi intradomiciliare index-contact, dintre 758 contacte intradomiciliare cu caz index cu tuberculoză MDR confirmată. Conform datelor obținute de autori, dintre contactele intradomiciliare care au dezvoltat tuberculoză, 88,4% (99) cazuri au avut izolate rezistente la izoniazidă și rifampină, iar 41 de contacte (36,6%) au avut izolate cu rezultate care erau în concordanță cu izolatele cazului index pentru etambutol, streptomycină și pirazinamidă [11]. Un alt studiu atestă 43,7% contacti din focarele intradomiciliare cu caz index MDR-TB au fost diagnosticați cu MDR-TB și cu rezultat TSM în concordanță cu cazul index MDR-TB. Discordanță s-a relatat în 31,3% cazuri, care au fost diagnosticate cu XDR-TB și 6,3% au fost sensibile sau cu monorezistență [12]. Cinci din șase contacte de cazuri index MDR-TB și nouă din nouă contacte de cazuri index cu TB sensibilă care au dezvoltat TB au avut aceleași profiluri de sensibilitate ca și cazurile index. Izolatul unui contact al unui caz index MDR-TB a fost pe deplin sensibil la medicamentele [13].

Concordanța HR substanțial mai mare decât concordanța globală a rezistenței la medicamente poate fi argumentată prin discordanța în profilul complet de rezistență la medicamente care ar putea fi datorat reproductibilității și fiabilității mai scăzute a TSM pentru anumite medicamente, inclusiv pirazinamidă, etambutol și streptomycină [14, 15].

Printre cazurile index ale căror izolate au fost rezistente la toate cele 4 medicamente antituberculoase de linia I, contactele perechi au avut în 11,8% (6/51) izolate sensibile la toate preparatele antituberculoase de linia I și 10,2% (6/59) contacte ale cazului index sensibil pentru HRES, cazul secundar este cu izolate rezistente la toate preparatele antituberculoase de linia

I, și izolate care au fost sensibile la unul sau mai multe dintre aceste medicamente.

În literatura de specialitate este relatat cu privire la prevalența cazurilor cu rezistență la preparatele de linia II, însă insuficient este elucidată concordanța spectrului de sensibilitate a cazului secundar în raport cu cazul index.

În studiul realizat, concordanța profilului de rezistență la medicamentele antituberculoase de linia II s-a atestat în 40,7% (22/54) de perechi index-secundar. La analiza comparativă a cazului index în raport cu cazul secundar, după spectrul de sensibilitate la medicamentele de linia II fluorochinolone Ofx/Lfx, s-a determinat concordanță în 70,4% (38/54) cazuri perechi, dintre care 10,5% (4/38) cazuri au fost cu rezistență la fluorochinolone. În 5,5% (3/54) cazuri perechi, cazul index a fost sensibil la fluorochinolone iar cazul secundar rezistent. Corespunderea spectrului de sensibilitate la medicamentele injectabile de linia II Am/Km/Cm a fost determinată în 68,5% (37/54) dintre cazurile perechi, cu predominarea cazurilor perechi index-secundar sensibile la medicamentele injectabile de linia II Am/Km/Cm în 66,6% (36/54). Caz index cu rezistență la fluorochinolone/injectabile de linia II fără caz secundar cu rezistență la fluorochinolone/injectabile de linia II în pereche, a fost diagnosticat în 7,4% (4/32) cazuri dintre care 75,0% (3/4) sunt cu rezistență la injectabile de linia II. Cazuri cu rezistență la fluorochinolone/injectabile de linia II printre cazurile secundare fără asociere cu caz index s-a determinat în 50,0% (5/10) cazuri, toate cu rezistență la fluorochinolone. Corespunderea profilului cu rezistență pentru fluorochinolone/injectabile de linia II la cazurile perechi index-secundar s-a determinat în 9,2% (5/54) cazuri, dintre care cu rezistență la injectabile de linia II a coprespus un caz (1,85%). Un studiu atestă concordanță în spectrul de rezistență a cazurilor secundare din focarele intradomiciliare cu caz index XDR-TB, în 59,4%. În 25,0% cazuri au fost diagnosticate cu MDR-TB și 6,3% au fost sensibile sau cu monorezistență, care au fost considerate discordante față de cazurile lor index deoarece aveau rezultate TSM diferite [12].

Aceste variații ale rezistenței la medicamentele antituberculoase între diferitele studii din diferite țări ar putea fi atribuite diversității metodelor de diagnosticare utilizate, respectării slabe a tratamentului în rândul pacienților, dimensiunii loturilor examinate, confecției TB/HIV, managementului de caz al pacienților cu TB-DR și alte cauze [16, 17, 18, 19, 20].

Concluzii

Rezultatele obținute în cadrul studiului constată concordanță a profilului de rezistență la medicamentele antituberculoase de linia I (HRES) în 63,2% de

cazuri perechi index-secundar, și în 40,7% de perechi a avut același profil de sensibilitate pentru medicamentele antituberculoase de linia II. Rezultatele obținute oferă dovezi importante pentru a susține practica de elaborare a strategiei de tratament a unui contact intradomicilar cu TB până la obținerea rezultatelor TSM prin utilizarea unui regim de tratament antituberculos adaptat la rezultatele TSM ale cazului index, de asemenea și utilizării profilului de rezistență al cazului index TB-DR pentru a selecta un regim de tratament preventiv a infecției tuberculoase pentru contactele intradomiciliare. Discordanța spectrului de rezistență confirmă necesitatea testării sensibilității la medicamentele antituberculoase pentru cazurile secundare întru optimizarea schemelor de tratament și secvențierii genomului *M. tuberculosis* pentru confirmarea sursei (intra-; extradomiciliară), excluderea fenomenului de heterorezistență și alte cauze.

Bibliografie

1. Fox GJ, Barry SE, Britton WJ, Marks GB. *Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis*. Eur Respir J. 2013; 41(1):140–56.
2. Sinfield R., M. Nyirenda, S. Haves, et al. *Risk factors for TB infection and disease in young childhood contacts in Malawi*, Annals of Tropical Paediatrics, vol. 26, no. 3, pp. 205–213, 2006
3. Marais B.J., R. P. Gie, H. S. Schaaf et al. *The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era*. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, vol. 8, no. 4, pp. 392–402, 2004
4. Fok A, Numata Y, Schulzer M, et al. *Risk factors for clustering of tuberculosis cases: a systematic review of population-based molecular epidemiology studies*. Int J Tuberc Lung Dis 2008; 12: 480–492.
5. Yim J, Selvaraj P. Genetic susceptibility in tuberculosis. Respiriology. 2010; 15:241–256.
6. National Institute for Public Health and Environment (RIVM). Bilthoven, The Netherlands: RIVM, 2011. http://www.rivm.nl/Bibliotheek/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Infectieziekten/LCI_richtlijnen/LCI_richtlijn_Tuberculose Accessed June 2012.
7. Liu E, Cheng S, Wang X, Hu D, Zhang T, Chu C. *A systematic review of the investigation and management of close contacts of tuberculosis in China*. J Public Health (Oxf). 2010 Dec;32(4):461–6.
8. Loredó C, Cailleaux-Cezar M, Efron A, de Mello FC, Conde MB. *Yield of close contact tracing using two different programmatic approaches from tuberculosis index cases: a retrospective quasi-experimental study*. BMC Pulm Med. 2014 Aug 7;14:133.
9. Godoy P, Caylà JA, Carmona G, Camps N, Álvarez J, Rodés A, Altet N, Pina JM, Barrabeig I, Orcau À, Parron I, Alsedà M, March J, Follia N, Minguell S, Domínguez À; *Working Group on Study of Contacts of Tuberculosis Patients of Catalonia (FIS 04/2109)*. *Immigrants do not transmit tuberculosis more than indigenous patients in Catalonia (Spain)*. Tuberculosis (Edinb). 2013 Jul;93(4):456–60.
10. Chiang SS, Brooks MB, Jenkins HE, Rubenstein D, Seddon JA, van de Water BJ, Lindeborg MM, Becerra MC, Yuen CM. *Concordance of Drug-resistance Profiles Between Persons With Drug-resistant Tuberculosis and Their Household Contacts: A Systematic Review and Meta-analysis*. Clin Infect Dis. 2021 Jul 15;73(2):250–263
11. Parr JB, Mitnick CD, Atwood SS, Chalco K, Bayona J, Becerra MC. *Concordance of resistance profiles in households of patients with multidrug-resistant tuberculosis*. Clin Infect Dis. 2014 Feb;58(3):392–5.
12. Vella V, Racalbutó V, Guerra R, Marra C, Moll A, Mhlanga Z, Maluleke M, Mhlope H, Margot B, Friedland G, Shah NS, Gandhi NR. *Household contact investigation of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in a high HIV prevalence setting*. Int J Tuberc Lung Dis. 2011 Sep;15(9):1170–5, i.
13. Teixeira L, Perkins MD, Johnson JL, Keller R, Palaci M, do Valle Dettoni V, Canedo Rocha LM, Debanne S, Talbot E, Dietze R. *Infection and disease among household contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis*. Int J Tuberc Lung Dis. 2001 Apr;5(4):321–8.
14. Horne DJ, Pinto LM, Arentz M, Lin SY, Desmond E, Flores LL, Steingart KR, Minion J. *Diagnostic accuracy and reproducibility of WHO-endorsed phenotypic drug susceptibility testing methods for first-line and second-line antituberculosis drugs*. J Clin Microbiol. 2013 Feb;51(2):393–401.
15. World Health Organization. *Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2018.
16. Yonge, Shadrack A., et al. *Drug susceptibility patterns of Mycobacterium tuberculosis isolates from tuberculosis patients in Coastal Kenya*. Journal of Tuberculosis Research 5.4 (2017): 201–219.
17. Monde N, Munyeme M, Chongwe G, Wensman JJ, Zulu M, Siziya S, Tembo R, Siame KK, Shambaba O, Malama S. *First and Second-Line Anti-Tuberculosis Drug-Resistance Patterns in Pulmonary Tuberculosis Patients in Zambia*. Antibiotics (Basel). 2023 Jan 12;12(1):166.
18. Mvelase, N.R., Balakrishna, Y., Lutchminarain, K., Mlisana, K. *Evolving rifampicin and isoniazid mono-resistance in a high multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis region: A retrospective data analysis*. BMJ Open 2019, 9, e031663.
19. Sulis, G.; Pai, M. *Isoniazid-resistant tuberculosis: A problem we can no longer ignore*. PLoS Med. 2020, 17, e1003023.
20. Maharjan, S., Singh, A., Khadka, D.K., Aryal, M. *Drug Resistance Pattern in Pulmonary Tuberculosis Patients and Risk Factors Associated with Multi-Drug Resistant Tuberculosis*. J. Tuberc. Res. 2017, 5, 106–117.

CZU: 616.015.13:616.24-002.5-036.65

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.13>

PROTEINELE DE FAZĂ ACUTĂ LA PACIENȚII CU RECIDIVĂ A TUBERCULOZEI PULMONARE

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

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

e-mail: eltudor@yandex.ru

Rezumat.

Obiectiv. Studiarea nivelurilor inițiale ale proteinelor de fază acută la pacienții cu tuberculoză pulmonară cu și fără recidivă.

Materiale si metode. Au fost examinate 2 loturi de pacienti: lotul de bază - 55 pacienti cu tuberculoza pulmonară cu recidivă și lotul de control - 55 pacienti cu tuberculoză pulmonară fără recidivă. Conținutul de proteine de fază acută a fost studiat la pacienți înainte și după faza intensivă a tratamentului. S-a studiat conținutul factorilor C3 și C4 ai complementului, haptoglobinei, ceruloplasminei, properdinei, proteiei C-reactive, IL-6, VSH, conținutul leucocitelor.

Rezultate. Rezultatele obținute relevă, că proteinele de fază acută pot fi considerați predicatori de bază a neeficacității tratamentului antituberculos: indicii înalți a leucocitelor, proteină C reactivă, IL-6, VSH și a haptoglobinei.

Cuvinte cheie: tuberculoză, recidivă, leucocite, factorii C3 și C4 ai complementului, haptoglobina, ceruloplasmina, properdina, proteina C-reactivă, IL-6, VSH.

Summary. Acute phase proteins in patients with recurrent pulmonary tuberculosis.

Objective. Study of initial levels of acute phase proteins in patients with pulmonary tuberculosis with and without relapse as predictors of unfavorable disease progression.

Materials and methods. 2 groups of patients were examined: the base group - 55 patients with pulmonary tuberculosis with relapse and the control group - 55 patients with pulmonary tuberculosis without relapse. Acute phase protein content was studied in patients before and after the intensive phase of treatment. The content of complement factors C3 and C4, haptoglobin, ceruloplasmin, properdin, C-reactive protein, IL-6, VSH, leukocyte content was studied.

Results. The obtained results reveal that acute phase proteins can be considered basic predictors of ineffective antituberculosis treatment: the high indices of leukocyte, C-reactive protein, IL-6, ESR, and haptoglobin.

Keywords: tuberculosis, relapse, leukocytes, complement factors C3 and C4, haptoglobin, ceruloplasmin, properdin, C-reactive protein, IL-6, ESR

Резюме. Белки острой фазы у больных туберкулезом легких с рецидивом.

Цель: изучить исходные уровни белков острой фазы у больных туберкулезом легких с рецидивом и без рецидива в качестве предикторов неблагоприятного течения заболевания.

Материалы и методы: Обследованы 2 группы больных: основная - 55 больных туберкулезом легких с рецидивом и контрольная - 55 больных с туберкулезом легких без рецидива. У больных исследовали содержание белков острой фазы до и после интенсивной фазы лечения. Изучали содержание факторов C3 и C4 комплемента, гаптоглобина, церулоплазмينا, пропердина, С-реактивного белка, IL-6, СОЭ, содержание лейкоцитов.

Результаты: Полученные результаты показывают, что белки острой фазы являются базовыми предикторами неэффективности противотуберкулезного лечения: высокие показатели лейкоцитов, С-реактивного белка, IL-6, VSH, гаптоглобина.

Ключевые слова: туберкулез, рецидив, лейкоциты, факторы C3 и C4 комплемента, гаптоглобин, церулоплазмин, пропердин, С-реактивный белок, ИЛ-6, СОЭ.

Introducere.

Este cunoscut, că la pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare s-a identificat un dezechilibru între nivelul crescut de peroxidare a lipidelor și capacitățile de protecție antioxidantă. Echilibrul sistemului inhibitor al proteinazei este perturbat și nivelul total de haptoglobuline crescut. La indivizii cu un fenotip homozigot de haptoglobulină 2:2, nivelurile de haptoglobuline au crescut, în timp ce la indivizii cu un

fenotip heterozigot 2:1, acestea au scăzut. Normalizarea parametrilor biochimici la pacienții cu recidive a fost ulterioară [14].

Inflamația sistemică este o trăsătură caracteristică a tuberculozei pulmonare. Nu se cunoaște dacă inflamația sistemică este asociată cu eșecul tratamentului în tuberculoză [6, 3].

Inflamația sistemică este caracterizată prin niveluri crescute de proteine de fază acută, inclusiv proteina C

reactivă, macroglobulina afa-2, haptoglobina și amiloidul seric P [6, 8, 1]. Studiile au raportat, de asemenea, că haptoglobina este un biomarker al gazdei relevant clinic pentru diagnosticul tuberculozei și progresia bolii [2]. Haptoglobina este o proteină din plasmă sanguină care este produsă ca răspuns la o infecție care intră în organism. În bolile inflamatorii, proteinele funcționează ca un antioxidant, inhibă creșterea anumitor bacterii și reduce deteriorarea celulelor. Ceruloplasmina, proteina plasmatică care conține cupru este, de asemenea, clasificată ca o proteină de fază acută. Aceasta este principala proteină care conține cupru din plasma sanguină, care îndeplinește o serie de funcții biologice, inclusiv formarea apărării organismului.

Properdin este cunoscut a fi implicat în unele răspunsuri imune specifice. Joacă un rol în inflamarea țesuturilor, precum și în înghițirea agenților patogeni de către fagocite. În plus, este cunoscută participarea sa la neutralizarea anumitor viruși.

Un alt nume pentru proteinele de fază acută este -proteine marker a inflamației. În funcție de timpul și gradul de răspuns la stimul, acestea sunt împărțite în trei grupuri principale:

- foarte puternice – conținutul de astfel de proteine în timpul inflamației crește de 20-1000 de ori după 6-10 ore). Printre acestea se numără proteina C reactivă și amiloidul A seric;

- puternice - conținutul unor astfel de proteine în timpul inflamației crește de 2-5 ori după 24 de ore. Printre acestea se numără haptoglobina, fibrinogenul și VSH;

- slabe – conținutul unor astfel de proteine în timpul inflamației crește cu 30-60% după 48-72 ore. Printre acestea se numără componentele complementului C3 și C4, ceruloplasmina [11].

Inflamația este un proces patologic menit să protejeze organismul atunci când este expus la diverși factori dăunători, inclusiv cei care stau la baza multor boli. Proteinele de fază acută, cum ar fi proteina C-reactivă și fibrinogenul, acționează în primul rând ca markeri ai inflamației; mediatori inflamatori cum ar fi citokinele; precum și receptorii de suprafață celulară și de adeziune celulară, cum ar fi selectinele și integrinele. În același timp, celulele sanguine rămân biomarkeri de neînlocuit ai inflamației, care sunt activați în faza acută a inflamației și produc și eliberează direct o serie de mediatori solubili care stimulează și reglează răspunsul inflamator. În acest sens, înțelegerea mecanismelor de dezvoltare a inflamației este extrem de necesară pentru detectarea și controlul în timp util, precum și pentru diagnosticarea, tratamentul și prevenirea bolilor relevante. Deși toți markerii inflamatori utilizați pe scară largă în practica clinică modernă sunt nespecfici, ei permit stabilirea prezenței inflamației [13].

Haptoglobina este o proteină în fază acută, concentrația sa în plasmă se modifică în timpul patologiei, iar determinarea concentrației sale face parte din practica clinică de rutină. Nivelurile inițiale ale proteinei C-reactive, alfa-2 macroglobulinei, haptoglobinei și amiloidului P seric au fost semnificativ mai mari în eșecul tratamentului, comparativ cu persoanele vindecate [6, 9, 12].

Prin urmare, proteinele de fază acută sunt predicatori de bază foarte precisi ai eșecului tratamentului în tuberculoza pulmonară. La validarea în cohorte mai mari, acești markeri sunt promițători pentru testarea predictivă rapidă a rezultatelor nefavorabile ale tratamentului în tuberculoza pulmonară [6].

Deși au fost dezvoltate noi metode de diagnosticare a tuberculozei, inclusiv teste moleculare rapide, este nevoie de teste mai simple la locul de acordare a primului ajutor. În timp ce tratamentul standard pentru tuberculoză este asociat cu rate ridicate de rezultate favorabile (cura microbiologică fără recădere), o proporție semnificativă de pacienți prezintă rezultate nefavorabile sub formă de eșec sau recidivă după tratament [7].

Datele din diferite studii au determinat că proteina C-reactivă prezintă o sensibilitate ridicată (93%) și o specificitate moderată (60%) în diferențierea tuberculozei active de alte afecțiuni [10], de asemenea, proteina C-reactivă a fost recomandată ca un procedeu simplu în facilitarea diagnosticului de tuberculoză pulmonară [4, 8].

Stadiul actual al tehnicii în ceea ce privește căutarea biomarkerilor care prezic vindecarea fără recidivă a tuberculozei pulmonare nu a fost pe deplin dezvoltat. Mai mulți markeri microbiologici și imunologici par promițători, cu toate acestea, ele încă au nevoie de validare. În paralel, sunt necesare noi strategii de cercetare pentru a crea teste fiabile.

Am înaintat ipoteza că eșecul tratamentului pentru tuberculoză ar fi determinat de inflamația sistemică crescută la momentul inițial. Pentru a testa această ipoteză, ne-am propus să studiem nivelurile inițiale ale proteinelor de fază acută la pacienții cu tuberculoză pulmonară cu și fără recidivă ca potențiali predicatori ai unei evoluții nefavorabile.

Material si metode.

Au fost examinate două loturi de pacienți: un lot de bază - 45 de pacienți cu tuberculoză pulmonară cu recidivă și un lot de control - 45 de pacienți cu tuberculoză pulmonară fără recidivă. Conținutul de proteine de fază acută a fost studiat la pacienți înainte și după faza intensivă a tratamentului.

Conținutul factorilor C3 și C4 ai complementului, haptoglobinei, ceruloplasminei, properdinei s-a determinat (metoda nefelometrică) prin intermediul

Immunochemistry Systems ICS Analyzer II, BECKMAN (USA). Conținutul proteiei C-reactive s-a determinat (metoda latex) prin intermediul rapid latex kit, Lorne Laboratories LTD (Great Britain. IL-6 s-a determinat cu ajutorul analizei imunoenzimatice pe suport solid, utilizând reactivele OOO „Bekrop-BECT” (Pussia). VSH și leucocitele au fost determinate în conformitate cu metodele clinice generale.

Rezultate și discuții.

În ambele loturi de pacienți, marea majoritate au fost bărbați, comparativ cu femei - 80,0±3,83% și, respectiv, 20,0±3,83% (p<0,001). Pacienții din ambele grupuri nu diferă unul de celălalt ca vârstă (Tab. 1).

Printe pacienții din ambele loturi, marea majoritate au fost pacienți cu tuberculoză pulmonară infiltrativă; pacienții cu forma fibro-cavitară și tuberculoză pulmonară diseminată - câte 3 pacienți și tuberculum pulmonar - câte 1 pacient (Tab. 2).

Conținutul de proteina C reactivă (PCR), care aparține grupului de biomarkeri foarte puternici ai inflamației (tab. 3), la pacienții din ambele grupuri, atât înainte, cât și după tratament, a fost semnificativ mai mare decât în grupul sănătos (de la p<0,001). la p<0 .05 în funcție de grupurile comparate). După tratament, conținutul de proteina C reactivă a scăzut, dar numai la pacienții din lotul martor această scădere a fost semnificativă (p<0,05). Acest lucru sugerează că, chiar și după tratament, în loturile de pacienți examinate au rămas niveluri semnificativ ridicate de proteina C reactivă. Judecând după faptul că, la internarea pacientului, conținutul de proteină C reactivă în lotul de bază a fost de 39 de ori mai mare decât la persoanele sănătoase și în lotul de control de 20 de ori mai

mare decât la persoanele sănătoase, în acest caz proteina C reactivă își păstrează poziția de un puternic biomarker al inflamației și ca predictor al dinamicii nefavorabile a bolii. La pacienții din lotul de bază, conținutul de proteină C reactivă a fost inițial semnificativ mai mare decât la pacienții din lotul de control (p <0,05) și nu a scăzut semnificativ în timp.

Conținutul de haptoglobină (HPT), care aparține grupului de biomarkeri puternici ai inflamației, la pacienții din ambele loturi, atât înainte, cât și după tratament, a fost semnificativ mai mare decât în lotul sănătos (de la p<0,001 la p<0,05 în funcție de loturi comparate). După tratament, conținutul de haptoglobină a scăzut în ambele loturi (p<0,05 în lotul de bază și p<0,01 în lotul de control). Indicatorii conținutului de haptoglobină după tratament în loturile de pacienți examinați arată că aceștia păstrează niveluri semnificativ ridicate de haptoglobină. La internare, conținutul de haptoglobină în lotul de bază a fost de 1,72 ori mai mare decât la persoanele sănătoase și în lotul de control de 1,36 ori mai mare decât la persoanele sănătoase, apoi haptoglobina păstrează, de asemenea, toate pozițiile unui biomarker puternic al inflamației și ca predictor al dinamicii nefavorabile a evoluției bolii. La pacienții din lotul de bază, conținutul de haptoglobină a fost inițial semnificativ mai mare decât la pacienții din lotul de control (p<0,01), deși în timp a scăzut semnificativ. După tratament, conținutul de haptoglobină în lotul de bază a fost mai mare decât în grupul de control la internare.

Conținutul de ceruloplasmină (CRP), care aparține grupului de biomarkeri slabi ai inflamației, la pacienții din ambele loturi, atât înainte, cât și după tratament, a fost semnificativ mai mare decât în lotul

Tabelul 1.

Caracteristici comparative ale grupurilor de pacienți examinați

Indici	Lotul de bază (n - 55)	Lotul de control (n - 55)
Bărbați (abs/M±m%)	44/80,0±3,83	44/80,0±3,83
Femei (abs/M±m%)	11/20,0±3,83	11 / 20,0±3,63
Vârsta în ani (M±m)	42,2±1,73	44,3±2,00

Notă: veridicitatea dintre: ● - bărbați și femei

Tabelul 2.

Distribuția pacienților examinați după forma tuberculozei

Forma de tuberculoză	Lotul de bază (n - 55)	Lotul de control (n - 55)
Infiltrativă (abs./ M±m%)	48 / 84,9±3,67	48 / 84,9±3,67
Fibroă-cavernoasă (abs./ M±m%)	3 / 9,1±2,76	3 / 9,1±2,76
Diseminată (abs./ M±m%)	3 / 3,0±2,76	3 / 3,0±2,75
Tuberculum (abs./ M±m%)	1 / 3,0±1,34	1 / 3,0±1,34

Tabelul 3.

Conținutul de proteine de fază acută la pacienții examinați

			Sănătoși	Lot de bază (cu recidivă)	Lot de control (fără recidivă)
PCR	mg/l	până după	3,7±0,27	145±19,4□ 105±15,4□	72±28,8□● 10±2,2□○●
HPT	g/l	până după	1,1±0,06	1,86±0,065□ 1,68±0,053□○	1,52±0,061□● 1,28±0,066□○●
CRP	g/l	până după	0,3±0,01	0,37±0,011□ 0,34±0,008□○	0,46±0,016□● 0,39±0,013□○●
PPD	g/l	până după	0,3±0,01	0,34±0,009 0,32±0,007○	0,37±0,008● 0,33±0,008○●
C3	g/l	până după	1,2±0,06	0,8±0,02 0,8±0,02	1,0±0,04● 1,0±0,03●
C4	g/l	până după	0,5±0,02	0,34±0,007 0,36±0,008	0,35±0,012 0,40±0,012○●
VSH	mm/oră	până după	6,0±0,32	29,0±2,41 21,4±2,50○	30,9±2,81 21,2±3,58○
Leucocite	10 ⁹ /l	până după	6,0±0,12	9,9±0,69 7,9±0,39○	7,9±0,29● 6,9±0,29○●
Interleukina-6	pg/ml	până după	6,2±0,42	76,5±8,68□ 36,0±2,88□○	36,8±2,17□● 27,6±2,42□○●

Notă: veridicitatea dintre: ● - 1 și 2; ○ - до и после лечения; □ – între sănătoși și bolnavi
PCR – proteina C-reactivă; HPT – haptoglobina; CRP – ceruloplasmina; PPD – properdina;
C3, C4 – componentele complementului; VSH - viteza de sedimentare a eritrocitelor; IL-6 – interleuchina 6.

Tabelul 4.

Puterea corelației dintre conținutul de proteine de fază acută la pacienții examinați

	LEU	PCR	HPT	CRP	PPD	C3	C4	VSH	IL-6
LEU		0,68	0,30	-0,05	-0,09	0,07	0,20	0,38	0,48
PCR			0,30	-0,03	-0,17	0,04	0,22	0,15	0,82
HPT				0,13	0,30	0,07	- 0,10	0,18	0,15
CRP					0,47	0,13	0,13	0,04	-0,16
PPD						0,19	-0,003	0,08	-0,03
C3							-0,15	0,04	0,07
C4								-0,14	0,08
VSH									0,20

Notă: PCR – proteina C-reactivă; HPT – haptoglobina; CRP – ceruloplasmina; PPD – properdina;
C3, C4 – componentele complementului; VSH - viteza de sedimentare a eritrocitelor; IL-6 – interleukina 6.

Coeficientul de corelație al lui Spearman a fost determinat pentru a identifica puterea corelației dintre indicatorii studiați. Interpretarea severității corelației: cu r 0,1-0,29 - corelație foarte slabă, cu r 0,3-0,49 - corelație slabă; la r 0,5-0,69 corelație moderată; la r 0,7 și mai sus, există o corelație puternică.

sănătos (de la p<0,001 la p<0,05 în funcție de loturi comparate). După tratament, conținutul de ceruloplasmină a scăzut în ambele loturi (p<0,05 în lotul de bază și p<0,01 în lotul martor). După tratament, conținutul de ceruloplasmină a scăzut în ambele loturi (p<0,05 în lotul de bază și p<0,01 în lotul de control). Conținutul de ceruloplasmină la pacienții din lotul de control a fost semnificativ mai mare decât la pacienții din lotul de bază (p<0,001), iar acest lucru nu ne per-

mite să considerăm nivelurile scăzute de ceruloplasmină în lotul de bază ca un predictor al unei evoluții nefavorabile a tuberculozei.

Conținutul de properdin (PPD), care aparține grupului de biomarkeri slabi ai inflamației, la pacienții din ambele loturi înainte de tratament a fost semnificativ mai mare decât în lotul sănătos (de la p<0,01 la p<0,05, în funcție de loturile comparate). Conținutul de properdin la pacienții din lotul de bază înainte de

tratament a fost semnificativ mai mic decât în lotul de control ($p < 0,001$). După tratament, conținutul de properdin în lotul de bază a revenit la normal, în timp ce în lotul de control a rămas peste normă ($p < 0,05$). Din același motiv, nu putem considera nivelurile scăzute de properdină în lotul de bază ca un predictor al evoluției nefavorabile a tuberculozei.

Astfel, conținutul de ceruloplasmină și properdin în lotul de bază înainte de tratament a fost micșorat, spre deosebire de proteina C reactivă și haptoglobina, al căror conținut a fost crescut, ceea ce reduce semnificația ceruloplasminei și properdinei ca predictori ai evoluției nefavorabile a recidivei tuberculozei pulmonare.

Conținutul componentului C3 a complementului (C3), care aparține grupului de biomarkeri slabi ai inflamației, a fost micșorat înainte de tratament comparativ cu lotul sănătos, mai puternic în lotul de bază ($p < 0,001$) și în lotul de control ($p < 0,05$). În dinamică, după tratament, nu s-au observat modificări semnificative. Conținutul componentei C4 a complementului înainte de tratament a fost micșorat în comparație cu lotul sănătos, aproximativ același în lotul de bază și control ($p < 0,001$). În dinamică, după tratament, a existat o creștere semnificativă a conținutului de componentă a complementului C4 în lotul de control de pacienți ($p < 0,01$). În consecință, semnificația componentelor C3 și C4 ca predictori ai evoluției nefavorabile a bolii în tuberculoza pulmonară recurentă este, de asemenea, mică.

Principalul motiv pentru formarea coloanelor de monede în timpul sedimentării eritrocitelor este compoziția proteică a plasmei sanguine. Proteinele în fază acută, adsorbite pe suprafața eritrocitelor, își reduc sarcina și repulsia unele față de altele, promovează formarea coloanelor de monede și sedimentarea accelerată a eritrocitelor. Severitatea VSH la pacienții din ambele loturi, atât înainte, cât și după tratament, a fost semnificativ mai mare decât în lotul sănătos ($p < 0,001$ în toate cazurile). După tratament, expresivitatea VSH a scăzut în ambele loturi ($p < 0,05$ în lotul de bază și $p < 0,01$ în lotul de control). Indicatorii expresivității VSH după tratament în loturile de pacienți examinați arată că aceștia păstrează valori semnificativ ridicate ale VSH.

Conținutul de leucocite, ca unul dintre biomarkerii inflamației, la pacienții din ambele loturi, atât înainte, cât și după tratament, a fost semnificativ mai mare decât în lotul sănătos (de la $p < 0,001$ la $p < 0,05$, în funcție de loturile comparate). După tratament, numărul de leucocite a scăzut în ambele grupuri ($p < 0,01$ în lotul de bază și $p < 0,05$ în lotul de control). Indicatorii conținutului de leucocite după tratament în gru-

purile de pacienți examinați arată că aceștia păstrează niveluri semnificativ ridicate de leucocite.

Interleukina-6 este o substanță biologic activă, o citokină, responsabilă în primul rând de producerea proteinelor de fază acută. Conținutul de IL-6, ca unul dintre biomarkerii inflamației, la pacienții din ambele grupuri atât înainte, cât și după tratament a fost semnificativ mai mare decât în lotul sănătos (de la $p < 0,001$ la $p < 0,01$, în funcție de loturile comparate). După tratament, numărul de leucocite a scăzut în ambele loturi ($p < 0,001$ în lotul de bază și $p < 0,15$ în lotul de control). Conținutul de IL-6 la pacienții din lotul de bază înainte de tratament a fost semnificativ mai mare decât la pacienții din lotul de control ($p < 0,001$).

Pentru un studiu mai aprofundat al valorii proteinelor de fază acută în prezicerea eșecului tratamentului tuberculozei pulmonare cu și fără recidivă, am examinat puterea corelației dintre proteinele de fază acută studiate (Tab. 4).

S-a constatat că un conținut ridicat de leucocite se corelează moderat cu un conținut ridicat de proteină C reactivă ($r = 0,68$), se corelează slab cu un conținut ridicat de IL-6 ($r = 0,48$), VSH ($r = 0,38$), haptoglobină. ($r = 0,30$) și se corelează foarte slab cu un conținut ridicat de componentă a complementului C4 ($r = 0,20$). CRP ridicat se corelează puternic cu IL-6 ridicat ($r = 0,82$), are o corelație slabă cu haptoglobina ridicată ($r = 0,30$) și are o corelație foarte slabă cu complement C4 ridicat ($r = 0,22$). A existat o corelație slabă între conținutul ridicat de ceruloplasmină și conținutul ridicat de properdină ($r = 0,47$). A existat o corelație foarte slabă între valorile ridicate ale VSH și nivelurile ridicate de IL-6 ($r = 0,20$).

Concluzii

Rezultatele demonstrează că proteinele de fază acută sunt predictori de bază ai eșecului tratamentului. Cei mai puternici predictori pot fi indicii înalți: leucocite, proteină C reactivă, IL-6, VSH, haptoglobină. Datele obținute confirmă rezultatele unor studii, care au determinat, că eșecul tratamentului tuberculozei este datorat unei inflamații sistemice înalte. Autorii au examinat nivelurile inițiale ale proteinelor de fază acută într-un studiu caz-control al eșecului tratamentului tuberculozei și după tratament la pacienți cu tuberculoză pulmonară din Chennai, India. Rezultatele au demonstrat, că proteinele de fază acută sunt predictori majori ai eșecului tratamentului [5].

Studiul este realizat în cadrul proiectului 20.80009.8007.23, „Program de Stat 2020-2023”.

Bibliografie

1. Cater JH, Wilson MR, Wyatt AR. *Alpha-2-Macroglobulin, a Hypochlorite-Regulated Chaperone and Immune System Modulator*. Oxid Med Cell Longev (2019) 2019:5410657.
2. Bapat PR, Satav AR, Husain AA, Shekhawat SD, Kawle AP, Chu JJ, et al. *Differential Levels of Alpha-2-Macroglobulin, Haptoglobin and Sero-Transferrin as Adjunct Markers for TB Diagnosis and Disease Progression in the Malnourished Tribal Population of Melghat, India*. PloS One (2015) 10(8):e0133928.
3. Bastos HN, Osorio NS, Gagneux S, Comas I, Saraiya M. *The Troika Host-Pathogen-Extrinsic Factors in Tuberculosis: Modulating Inflammation and Clinical Outcomes*. Front Immunol (2017) 8:1948.
4. Bedell RA, van Lettow M, Meaney C, Corbett EL, Chan AK, Heyderman RS, et al. *Predictive Value of C-Reactive Protein for Tuberculosis, Bloodstream Infection or Death Among HIV-Infected Individuals With Chronic, non-Specific Symptoms and Negative Sputum Smear Microscopy*. Trop Med Int Health. 2018, 23(3):254–62.
5. Goletti D, Lindestam Arlehamn CS, Scriba TJ, Anthony R, Cirillo DM, Alonzi T, et al. *Can We Predict Tuberculosis Cure? What Tools are Available?* Eur Respir J. 2018, 52(5):1801089.
6. Kumar NP, Moideen K, Nancy A, Viswanathan V, Thiruvengadam K, Sivakumar S, Hissar S, Kornfeld H and Babu S. *Acute Phase Proteins Are Baseline Predictors of Tuberculosis Treatment Failure*. Front. Immunol. 2021,12:731878.
7. Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, et al. *Tuberculosis*. Nat Rev Dis Primers (2016) 2:16076.
8. Shapiro AE, Hong T, Govere S, Thulare H, Moosa MY, Dorasamy A, et al. *C-Reactive Protein as a Screening Test for HIV-Associated Pulmonary Tuberculosis Prior to Antiretroviral Therapy in South Africa*. AIDS (2018) 32(13):1811-20.
9. Sproston NR, Ashworth JJ. *Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection*. Front Immunol (2018) 9:754.
10. Yoon C, Chaisson LH, Patel SM, Allen IE, Drain PK, Wilson D, et al. *Diagnostic Accuracy of C-Reactive Protein for Active Pulmonary Tuberculosis: A Meta-Analysis*. Int J Tuberc Lung Dis (2017) 21(9):1013-9.
11. Алешкин В.А., Новикова Л.И. *Значение определения С-реактивного белка для диагностики и мониторинга острых и хронических инфекций*. Медицинские новости. 1996, № 5, с. 7-12.
12. Нарыжный, С. Н., Легина, О. К. *Гаптоглобин как биомаркер*. Биомедицинская химия. 2021, 67(2), 105-118.
13. Морозов А.М., Сороковикова Т.В., Жуков С.В., Морозова А.Д., Рыжова Т.С., Муравлянцева М.М., Пичугова А.Н., Минакова Ю.Е. *Актуальные маркеры воспаления в клинической практике. Современные проблемы науки и образования*. 2022, № 3.
14. Характер Ж.З., Мажак К.Д., Павленко А. В., Скорая Р.И., Плато И.Л. *Изменения биохимических показателей у пациентов с рецидивом туберкулеза легких*. Врач Дело.1990 Май;(5):71-2.

CZU: 616.24-002:578.828HIV

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.14>

REAȚIILE DE ADAPTARE NESPECIFICĂ GENERALĂ ȘI A NIVELELOR DE REACTIVITATE A ORGANISMULUI LA BOLNAVII DE TUBERCULOZĂ PULMONARĂ ȘI ASOCIATĂ CU VIRUSUL IMUNODEFICIENȚEI UMANE LA ETAPELE MEDICAȚIEI

Vasile ANTIPA, dr. în șt. med., conf. cercet.,

Valeriu DJUGOSTRAN, dr. hab. în șt. med., prof. cercet.,

Olga CALENDĂ, dr. în șt. med.

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganuic”

e-mail: vasileantipa59@gmail.com

Rezumat.

Au fost analizate datele a 165 bolnavi, dintre care 121 cu tuberculoză pulmonară, cazuri noi, care s-au urmat tratament antituberculos conform schemelor DOTS modificate cu instilarea retrosternală a soluției Isoniazidă 10%-5ml și 44 pacienți cu tuberculoză pulmonară asociată cu virusul imunodeficienței umane, cărora s-a administrat tratament antituberculos standard și antiretroviral. Bolnavilor au fost apreciate reacțiile de adaptare nespecifică generală, nivelele de reactivitate a organismului și suma punctajului acumulat de pacient conform metodei L.H.Garcavi și coaut., 1979. S-a constatat că la contingentele de bolnavi din ambele loturi până la tratament predominau nivele joase ale reactivității organismului, care după faza intensivă de tratament antituberculos (și corespunzător – tratamentul antiretroviral) la pacienții doar cu tuberculoză pulmonară sau mai menținut la 50%, iar în lotul și cu asocierea HIV nivelele scăzute au rămas aceleași. Reacțiile de adaptare patologice la acel moment în primul lot persistau la fiecare al treilea bolnav, pe când în celălalt lot au rămas fără schimbări. Aceste date sunt folositoare întru evaluarea riscului de activare a procesului, a pronosticului evoluției de mai departe a maladiei și a corecției măsurilor curative.

Cuvinte cheie: factorul de risc al tuberculozei, tuberculoză pulmonară, tuberculoză pulmonară asociată cu virusul imunodeficienței umane, reacțiile de adaptare nespecifică generală, nivele de reactivitate a organismului.

Summary. General non-specific adaptation reactions and levels of organism reactivity in patients with pulmonary tuberculosis and associated with the human immunodeficiency virus at the stages of medication.

The data of 165 patients were analyzed, of which 121 with pulmonary tuberculosis, new cases, who were treated according to the modified DOTS schemes with retrosternal instillation of the 10%-5ml isoniazid solution and 44 patients with pulmonary tuberculosis associated with human immunodeficiency virus, who received standard antituberculosis and antiretroviral treatment. The patients were assessed the reactions of general nonspecific adaptation, the reactivity levels of the organization and the sum of the score accumulated by the patient according to the method of L.H.Garcavi and coaut., 1979.

It was found that in the quotas of patients from both groups up to treatment prevailed low levels of reactivity of the organism, which after the intensive phase DOTS (and corresponding – antiretroviral treatment) in patients only with pulmonary tuberculosis or more maintained at 50%, and in the group and with HIV Association low levels remained the same. Pathological adaptation reactions at that time in the first group persisted in every third patient, while in the other group they remained without changes. These data are useful in assessing the risk of activation of the process, the prognosis of further evolution of the disease and the correction of curative measures.

Keywords: tuberculosis risk factor, pulmonary tuberculosis, pulmonary tuberculosis associated with the human immunodeficiency virus, reactions of general nonspecific adaptation, levels of reactivity of the organism.

Резюме. Общие неспецифические адаптационные реакции и уровни реактивности организма у больных туберкулезом легких ассоциированных с вирусом иммунодефицита человека на этапах лечения.

Были проанализированы данные 165 больных, в том числе 121 с туберкулезом легких, новые случаи, которые лечились по модифицированным схемам DOTC с ретроостеральной инстилляцией 10%-5ml раствора изониазида, и 44 пациентов с туберкулезом легких, ассоциированным с вирусом иммунодефицита человека, которым проводилось стандартное противотуберкулезное и антиретровирусное лечение. Больным оценивали реакции общей неспецифической адаптации, уровни реактивности организации и сумму баллов, накопленных пациентом по методу Л.Х.Гаркави с соавт., 1979.

Было доказано, что у контингентов больных в обеих группах до лечения преобладали низкие уровни реактивности организма, которые после интенсивной фазы DOTC (и соответственно – антиретровирусного лечения) у

пациентов только с туберкулезом легких оставались на уровне 50%, а в группе с ассоциацией ВИЧ низкие уровни оставались неизменными. Патологические реакции адаптации в то время в первой группе сохранялись у каждого третьего пациента, тогда как во второй группе они оставались без изменений. Эти данные полезны для оценки риска активации процесса, прогнозов дальнейшей эволюции болезни и коррекции лечебных мер.

Ключевые слова: фактор риска туберкулеза, туберкулез легких, туберкулез легких ассоциированный с вирусом иммунодефицита человека, реакции общей неспецифической адаптации, уровни реактивности организма.

Introducere.

Conform datelor literaturii de specialitate tuberculoza (TB) la persoanele infectate cu virusul imunodeficienței umane (HIV) în stadiul sindromului imunodeficienței umane este principala boală secundară [1, 2, 3] provocând afecțiuni severe cu diferite localizări, astfel, fiind cauza principală a deceselor bolnavilor [2, 4]. Datele Organizației Mondiale a Sănătății a demonstrat că situația epidemiologică a TB asociată cu HIV în zona europeană e tensionată, necătând la aceea, că TB, caz nou diagnosticată în această zonă constituie doar 5,6% din povara globală, iar infecția HIV este factorul decisiv de risc în dezvoltarea tuberculozei la persoanele cu infecția latentă a mico-bacteriei tuberculozei [5]. Și alți autori au constatat că printre persoanele care trăesc cu HIV riscul de dezvoltare a TB e de 20-27 ori mai mare decât printre cele neinfectate [5, 6]. TB și infecția HIV sunt determinate simultan la fiecare al 3 (30,3%) bolnav [7]. TB, în general, apare și se dezvoltă peste 2-4 și mai mulți ani după infectarea cu HIV [8, 9, 10]. Printre bolnavii cu aceste patologii evoluția clinică a TB în 82,7% cazuri e acută și în 92,3% cu semne pronunțate de intoxicație tuberculoasă [11]. La bolnavii de tuberculoză în stadiile tardive a infecției HIV procesul e generalizat, cu afectare poliorganică și cu caracter acut-progresiv [12,13], care deseori au caracteristici clinico-morfologice și morfologice atipice provocând dificultăți diagnostice însemnate [14, 15], iar eficiența tratamentului pacienților cu TB primitivă asociată cu infecția HIV e semnificativ mai joasă decât cea a medicației bolnavilor doar cu tuberculoză [16]. Necătând la interesul înalt al medicilor de a acorda ajutorul necesar acestui contingent de pacienți, prevenirea răspândirii TB reprezintă o problemă greu de rezolvat [3], deaceia pentru solutionarea acestora sunt indicate studii suplimentare.

Scopul lucrării.

Analiza comparativă a reacțiilor de adaptare nespecifică generală și a nivelelor de reactivitate a organismului la pacienții cu tuberculoză pulmonară și asociată cu virusul imunodeficienței umane la etapele tratamentului.

Material și metode. Au fost analizate datele a 165 bolnavi, dintre care 121 cu tuberculoză pulmonară, cazuri noi, care s-au tratat conform schemelor

DOTS (tratament sub directă observare, de scurtă durată, standardizat) modificate cu instilarea retrosternală a soluției Isoniazidă 10%-5ml și alți 44 pacienți cu tuberculoză pulmonară asociată cu virusul imunodeficienței umane, cărora s-a administrat tratament antituberculos standard și antiretroviral.

Pentru concretizarea diagnosticului și a evoluției eficienței medicației pacienților în corespundere cu metoda propusă de L.H.Garcavi și coaut., 1979, folosind programul computerizat "Antistres" și tabelele de calcul a acestor autori, din hemoleucogramă, au fost apreciate nivelele de reactivitate a organismului (NR), tipurile reacțiilor nespecifice generale (RANG) și scorului punctajului. Frecvența acestor indicatori în grupe până și după tratament au fost comparată folosind criteriile statistice neparametrice. În conformitate cu procedeul folosit deosebim următoarele: nivele de reactivitate (NR) a organismului: foarte scăzute, scăzute, medii și înalte; aspecte de reacții de adaptare nespecifică generală (RANG): stres – reacție care apare la iritanți foarte puternici pentru organism și la care conținutul limfocitelor (Li) ajunge până la 20%, antrenament – reacție la iritanți slabi, unde conținutul Li e de 21-27%, activare, care poate fi de două tipuri: calmă și înaltă și la care reacția apare la iritanți moderați, iar conținutul Li este de 28-40% și hiperactivare – reacție la iritanți slabi, sau moderați și la care conținutul limfocitelor e de 41% și mai multe procente. Stresul și hiperactivarea sunt baza nespecifică a pre-, sau patologiei. La etapele medicației, se determină și scorul punctajului, care poate fi: micșorat, acelaș, sau mărit [17].

Rezultate și discuții.

În primul lot înainte de tratament la un număr mare de bolnavi s-au determinat reacții de adaptare nespecifică generală nefavorabile, în special, la mai mult de 1/3 au fost apreciate reacții stres. După medicație, frecvența reacțiilor de adaptare nespecifică generală (hiperactivare și stres) s-au micșorat semnificativ. În acelaș timp, a scăzut frecvența reacției antrenament și a crescut numărul reacțiilor de activare. Este important, că la sfârșitul fazei intensive de tratament conform schemelor DOTS la mai mult de 30% dintre pacienți s-au păstrat reacțiile de adaptare nespecifică generală patologice.

Totodată, la acest contingent de bolnavi, a fost constatat până la tratament nivele foarte scăzute și

scăzute de reactivitate ale organismului la aproximativ 70% dintre pacienți, iar după medicație frecvența nivelurilor scăzute de reactivitate s-a micșorat semnificativ, ceea ce demonstrează eficiența metodei curative propuse de noi.

Media punctajului scorului în acest lot până la tratament a fost de 520, iar după medicație – de 1031 puncte.

Impactul asupra inflamației tuberculoase prin sistemul limfatic imunocompetent nu este mai traumatic decât chimioterapia DOTS standard.

În lotul doi până la medicație reacții de adaptare nespecifică generală patologice s-au apreciat la un număr și mai mare de pacienți (79,5%) și care după tratamentul conform schemelor DOTS și antiretroviral au rămas la același nivel - 79,5%. În același timp a scăzut nesemnificativ numărul reacțiilor de activare calmă și a crescut frecvența reacțiilor antrenament.

Nivelele de reactivitate a organismului foarte scăzute și scăzute după tratament în acest lot au alcătuit 84,1% dintre pacienți, iar după medicație acești indicatori nefavorabili s-au majorat până la 90,5%. Aceasta se poate explica și prin aceea că necâtând la măsurile curative efectuate de care dispunem la moment, imunitatea acestui contingent de bolnavi se diminuează în continuare.

Media punctajului scorului în acest lot până la tratament a fost de 390,93, iar după medicație – de 500 puncte.

Aceste date sunt benefice întru evaluarea riscului de activare a procesului, a pronosticului evoluției de mai departe a maladiei și a corecției măsurilor curative.

Concluzii

În acest studiu s-a constatat că nivelul de reactivitate a organismului și reacțiile de adaptare nespecifică generală au fost deviate nefavorabil de la limitele normei și care în mare măsură, preponderant în lotul doi, după medicație, au rămas fără ameliorare. Aceasta argumentează necesitatea de a căuta noi posibilități de corecție a indicatorilor, care poate fi obținută folosind diverse metode accesibile medicinei practice: limfologice și bioactivaționale.

Studiul este realizat în cadrul proiectului 20.80009.8007.23, „Program 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. Туб. и бол. лег. 2011;4:114-115.
2. Долгова Е.А., Альварес Фигероа М.В., Лобашева Г.П. и др. Определение лекарственной устойчивости к рифампицину у больных туберкулезом, находящихся на стадии вторичных заболеваний ВИЧ-инфекции. Туб. и бол. лег. 2011;4:129-130.
3. Морозова Т.И., Паролина Л.Е. Выявление, диагностика и профилактика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Туб. и бол. лег. 2011;5:58-59.
4. Асанов Б.М., Пантелеева Л.Г., Асанов Р.Б., Харитонов Е.Е. Коинфекция туберкулез и ВИЧ-инфекция в Ульяновской области. Туб. и бол. лег. 2015; 5:37-38.
5. Залескис Ричард. Принципы контроля ВИЧ-ассоциированного туберкулеза в Европейском регионе Всемирной организации Здравоохранения. Туб. и бол. лег. 2014;6:69-70.
6. Пасечник О.А., Руднева С.Н. Татаринцева М.П. Межведомственное взаимодействие в вопросах профилактики туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией в Омской области. Туб. и бол. лег. 2014;9:54-55.
7. Шурыгин А.А., Барламов О.П., Варанкина А.А. и др. Особенности течения туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Туб. и бол. лег. 2014;9:82-83.
8. Левагина Е.Ю., Бородулина Е.А., Хохлова Г.Я. и др. Туберкулез легких у ВИЧ-инфицированных в г. Самаре. Туб. и бол. лег. 2011;5:23-23.
9. Сармометов Е.В., Сергевнин В.И., Шмагин Д.В., Микова О.Е. Эпидемический процесс при ВИЧ-инфекции, сочетанной с туберкулезом. Какое заболевание ведущее? Туб. и бол. лег. 2014;9:64-65.
10. Вдоушкина Е.С., Бородулина Е.А., Калинин А.В., Рогожкин П.В. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией в регионе с высоким распространением ВИЧ. Туб. и бол. лег. 2018;12:64-65.
11. Федосеева П.Е., Никифорова Н.С. Клинические характеристики больных с сочетанным поражением – туберкулез легких и ВИЧ-инфекция (по материалам стационара Приморского краевого противотуберкулезного диспансера). Туб. и бол. лег. 2014;9:73-74.
12. Алибаев А.С., Аминев Р.К., Агафарова Р.К. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных больных в пенитенциарных учреждениях Республики Башкортостан. Туб. и бол. лег. 2011;4:29-29.
13. Зырянова Т.В., Поддубная Л.В., Пряхина В.Н. Характеристика больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции в Новосибирской области в разные периоды. Туб. и бол. лег. 2014;9:23-25.
14. Клевцова И.В., Бортников М.И., Трибунских О.Б. Клинические случаи нетипичных форм туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях. Туб. и бол. лег. 2015;5:78-79.
15. Паролина Л.Е., Морозова Т.И., Данилова А.Н., Отпущенникова О.Н. Особенности диагностики туберкулеза при ранних и поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Туб. и бол. лег. 2015;5:136-137.
16. Фольц И.Б., Патлах И.В., Емельянова Л.Г. и др. Анализ эффективности лечения больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией. Туб. и бол. лег. 2011;5:204-205.
17. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б. Диапазоны адаптационных реакций организма. В: Математическое моделирование биологических процессов. М.: Наука, 1979;27-33.

UDC: 616.24-002.5:615.015.8]-022.16-085.281-039.71-053.2/.6

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.15>

THE EFFICIENCY OF IMMUNE MODULATOR BIVEL IN THE PREVENTION OF PULMONARY TUBERCULOSIS IN EXPOSED CHILDREN FROM THE MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS SITES

Olha SAKHELASHVILI-BIL¹, assistant,

Iryna PLATONOVA², Ph.D in Biology

¹Department of Phthisiology and Pulmonology,

²Central Research Laboratory and the Laboratory of Industrial Toxicology,

Danylo Halytsky Lviv National Medical University.

e-mail: sakhelashvilimanana@gmail.com

Summary.

120 exposed children/adolescents (75 children and 45 adolescents) from the multi-drug resistant tuberculosis sites underwent the complex clinical radiological and immunological examination.

Insignificant functional disorders of cellular response (immunoregulatory processes) caused by the prevalence of suppressor and cytotoxic reactions by 1.3 times and by the prevalence of pro-inflammatory cytokines in the regulatory system (2.0 times above the norm, TNF- α /IL 10.0. $p < 0.01$) were revealed in the infected children/adolescents from the multi-drug resistant tuberculosis sites, while their CD3⁺. CD3+CD4⁺. CD3+CD8⁺ were within norm. The evident disorders of the regulatory system and cell immune system were eliminated after the completion of the autumn-spring BI-V course. The non-specific immune regulator BI-V is efficient for the prevention of multi-drug resistant tuberculosis for the exposed children/adolescents from the multi-drug tuberculosis sites. Consequently, the latent TB infection grew into the active form by 2.8 times less often in the children that took BI-V as compared to the infected children who did not take the drug.

Key words: BIVEL immunomodulator, pulmonary tuberculosis in children, cellular immunity, tuberculosis.

Резюме. Эффективность иммуномодулятора БИВЕЛ для профилактики туберкулеза легких у детей из очагов мультирезистентного туберкулеза.

Проведено комплексное клинико-рентгенологическое и иммунологическое обследование 120 облученных детей/подростков (75 детей и 45 подростков) из очагов туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью.

Незначительные функциональные нарушения клеточного ответа (иммунорегуляторных процессов), обусловленные преобладанием супрессорных и цитотоксических реакций в 1,3 раза и преобладанием провоспалительных цитокинов в системе регуляции (в 2,0 раза выше нормы, TNF- α /IL 10.0. $p < 0.01$) выявлены у инфицированных детей/подростков из очагов МЛУ-ТБ, а у них CD3⁺. CD3+CD4⁺. CD3+CD8⁺ были в пределах нормы.

Выраженные нарушения регуляторной системы и клеточного иммунитета были устранены после прохождения осенне-весеннего курса BI-V. Неспецифический иммунорегулятор BI-V эффективен для профилактики туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью у детей/подростков, контактировавших с полирезистентными очагами туберкулеза. Следовательно, латентная туберкулезная инфекция перешла в активную форму в 2,8 раза реже у детей, принимавших BI-V, по сравнению с инфицированными детьми, не принимавшими препарат.

Ключевые слова: иммуномодулятор БИВЕЛ, туберкулез легких у детей, клеточный иммунитет, туберкулез.

Rezumat. Eficiența imunomodulatorului BIVEL pentru prevenirea tuberculozei pulmonare la copiii din focarele de tuberculoză multidrogrezistentă.

A fost efectuată o examinare clinică, radiologică și imunologică cuprinzătoare a 120 de copii/adolescenți (75 de copii și 45 de adolescenți) din focarele de tuberculoză multidrogrezistentă.

Tulburări funcționale minore ale răspunsului celular (procesele imunoreglatoare) datorită predominării reacțiilor supresoare și citotoxice de 1,3 ori și predominării a citokinelor proinflamatorii în sistemul de reglare (de 2,0 ori mai mare față de normă, TNF- α /IL 10.0. $p < 0.01$) au fost determinate la copii/adolescenți infectați, din focarele de TB-MDR și CD3+CD3+CD4⁺. CD3+CD8⁺ au fost în limite normale.

Deregările pronunțate ale sistemului de reglare și a imunității celulare au fost eliminate după urmarea cursului de toamnă-primăvară de BI-V. Imunoregulatorul nespecific BI-V este eficient pentru prevenirea tuberculozei multidrogrezistente la copiii/adolescenții din focarele de tuberculoză multidrogrezistentă. Prin urmare, infecția TB latentă a trecut în activă de 2,8 ori mai rar la copiii tratați cu BI-V decât la copiii infectați care nu au urmat medicamentul.

Cuvinte cheie: imunomodulatorul BIVEL, tuberculoza pulmonară la copii, imunitate celulară, tuberculoză.

Introduction.

Tuberculosis is one of the crucial issues of modern medicine directly affecting the social and economic aspects of society. This is due to the increase in the newly diagnosed people with the specific process caused by the mycobacterium tuberculosis strains resistant to antimycobacterial drugs [9, 15, 18].

Under the increased occurrence in the drug-resistant pulmonary tuberculosis among the adult population, special attention should be paid to children and adolescents from the multi-drug resistant tuberculosis sites [1, 2, 6-8, 11]. In particular, preemptive measures to prevent the dangerous disease should be taken [3, 12, 13]. The prevention of the specific process and chemoprophylaxis of tuberculosis play the main role [5, 6].

Tuberculosis belongs to the group of diseases expressed as the chronic granulomatous inflammation of immune genesis caused by the long-lasting effect of tuberculosis bacterium persisting in the organs and tissues. Immunocompetent cells play the main role in fighting against tuberculosis by developing a specific granuloma, which isolates the infection and is affected by the latter. The immunological diagnostic techniques are important for defining the etiology and flow of the process as well as for predicting it for the adults and children/adolescents [6, 14].

According to the last regulatory documents, the chemoprophylaxis of tuberculosis implies isoniazid or isoniazid and rifampicin for the children and adolescents with the first positive responses to tuberculin test (virage), with hyperergic reactions to tuberculin (17 mm and more) and for the infected children and adolescents from the sites of tuberculosis at the time when their contacts with bacillary patients may be the most unfavorable.

However, chemoprophylaxis is reasonable only for the exposed children residing in the drug-susceptible tuberculosis sites [16]. The first-line drugs are not reasonable for the children residing in the multi-drug resistant tuberculosis sites [16]. If this is the case, chemoprophylaxis shall include drugs based on the infection source having affected the children/adolescents. In such cases, the choice of the second-line preventive drugs for the exposed children and adolescents is often challenging. For this reason, the selection of preventive drugs for the children and adolescents exposed to the multi-drug resistant pulmonary tuberculosis (MDR-TB) is required.

Objective.

To study the expediency of using the natural immunomodulator BIVEL (BI-V) as a non-specific immunoprophylaxis of TB in contact children from foci of multidrug-resistant tuberculosis infection.

Materials and methods.

120 exposed children/adolescents (75 children and 45 adolescents) from the multi-drug tuberculosis sites (MDR-TB sites) were the research objects. The exposed children underwent the complex clinical, radiologic and laboratory examination.

The microbiological study of the infection source among the adults included the reveal of the mycobacterium tuberculosis in sputum by applying the sputum smear microscopy, cultivation in the Lowenstein-Jensen media, typing of excreted mycobacteria to define BACTEC MGIT 960, testing mycobacterium tuberculosis (MTB) susceptibility to the first and second lines antimycobacterial drugs, the molecular-genetic sputum testing by means of GeneXpert MTB/RIF and the line-probe assay (Jain Lifescience) aimed at defining the MBT susceptibility to the first-line antimycobacterial drugs (isoniazid and rifampicin) by applying the GenoTyp MTBDRplus hybridization techniques, and to the second-line drugs (fluoroquinolones and aminoglycosides) by means of GenoTyp MTBDRsl [4].

The lymphocyte population and subpopulation patterns (CD3+, CD3+CD56+, CD3+HLA-DR+, CD3+CD4+, CD4+45RA+, CD3+CD8+, CD4+/CD8+, CD19+, CD16/56+, CD16/56+CD8+) of 25 (before immunoprophylaxis) and 22 (after immunoprophylaxis), exposed children from the MDR-TB sites were evaluated. The evaluation was performed in the medical laboratory DILA by applying the direct immunofluorescence technique with the use of anti-CD-monoclonal antibodies and further identification of the lymphocyte structures with the flow cytometry FACScan BD Bioscience (the USA).

The function of B-cells was evaluated based on the serum concentration of immunoglobulins (Ig) (classes A, M, G) by applying the ELISA technique and KHEMA-MEDICA (Ukraine) test system. The results were fixed with the help of μ Quant spectrophotometer (BioTek, the USA). The measurement range was 200-999 nm, inaccuracy $\pm 1.0\%$.

The concentration of circulating immune complexes was evaluated by performing precipitation tests with polyethylene glycol and the KHEMA-MEDICA test-system (Ukraine). The results were fixed with the μ Quant spectrophotometer (BioTek, the USA). The measurement range was 200-999 nm, inaccuracy $\pm 1.0\%$.

Serum cytokines (IL-1 β , IL-2, IL-10, TNF- α) levels were tested by applying the ELISA technique (analyzer MR-96A) and Vector-Best (Russia) kits.

To improve the efficiency in the non-specific immunoprophylaxis of tuberculosis in the exposed children and adolescents from the MDR-TB sites, we made a decision to boost the immunity by using the combined immune modulator BIVEL (BI-V)

consisting of dry yeast fermentation *Saccharomyces cerevisiae* (EpiCor®), vitamin C, zinc (Zn) and vitamin D3. This is a 120 ml suspension for internal use produced by ErgoPharma Ltd (Slovenia). The immune modulator BI-V was given to the children aged 3 and more to take 5.0 ml once a day for 24 days twice a year (in autumn and spring).

The children and adolescents from the MDR-TB sites were divided into two groups. The first group consisted of 95 patients who did not receive BI-V. The second group consisted of 25 infected children/adolescents who were given BI-V. 10 of them had hyperergic reactions and 15 had virage tuberculin test. The tuberculosis risk factors were evident in the past medical history of all the exposed patients. According to the requirements, the immune modulator BI-V was prescribed for children aged 3 and more to take 5 ml once a day for 24 days. The non-specific immunoprophylaxis course was repeated twice a year (in autumn and spring) at the time when the risk of the disease was the highest.

The results and discussion.

The adults that were in contact with the children/adolescents, excreted mycobacterium tuberculosis with the resistant profiles specified below: multi-drug resistance (MDR) was revealed in 11 cases (22.0%); resistance to rifampicin (Rif) was evident in 23 patients (46.0%); 5 (10.0%) and 11 (22.0%) patients demonstrated the extensive drug-resistance and high drug-resistance correspondingly. 30% of the adults (the infection source) who resided in the multi-drug resistant tuberculosis sites died because of the specific process progression.

The most part of the exposed children/adolescents with pulmonary tuberculosis from the multi-drug resistant tuberculosis sites had comorbidities: acute respiratory viral infections (33.0%), chronic non-specific respiratory diseases (22.0%) and other pathologies (spasms, mental diseases, allergies, diabetes mellitus) leading to the lower reactivity of the body (Fig. 1).

Social factors had a considerable impact on tuberculosis flow in children and adolescents from the multi-drug resistant tuberculosis sites (Fig. 2). According to the research, most exposed patients infected by tuberculosis were the children/adolescents from the low-income families (33.0%), large families (27.7%), asocial families (27.7%) and migrated families (11.3%). Their amount has increased in the wartime.

Consequently, tuberculosis occurrence among the exposed children is closely related to the medical and social factors lowering protective immune response and causing the specific inflammation.

The protective barrier of the immune system may be insufficient due to other factors depending on the antigenic impact, the causative agent type and

virulence, massiveness, the macro organism affected by the external and internal factors (nervous and endocrine systems, metabolic processes), the primary and secondary immune deficiency, etc. Thus, it is very important to work in the tuberculosis infection sites and reveal infected people including those with immune system suppression, conduct preemptive measures, consider the need for immune therapy and control its efficiency. The selected and implemented preemptive measures must be efficient and prevent the disease.

The reveal of the infected people is the important stage of work in the site of any infection. The subcutaneous tuberculin skin Mantoux test with 2 TU PPD-L is the most widely spread and cheap technique used to reveal the mycobacterium tuberculosis. QuantiFERON-TB Gold ELISA has been recently applied in Ukraine for in vitro diagnostics. This is an enzyme immunoassay for testing the cell response to the peptide antigens ESAT-6 and CFP-10 based on the whole blood interferon level. During the research, the infection in the exposed children/adolescents was revealed by applying both the Mantoux test with 2 TU PPD-L and QuantiFERON-TB test in parallel. According to the research results, the Mantoux skin test revealed the tuberculin-type hypersensitivity in 82.5% (99) patients. 33.3% or 40 patients of all the examined people (120) had a slightly positive tuberculin reaction with the papule diameter of 5-11 mm. 49.2% (59) children/adolescents showed the hypersensitive and hyperergic reactions to tuberculin (Table.1). The Mantoux skin test with 2 TU PPD-L virage was evident in 33.3% cases (40 people).

The QuantiFERON-TB test was found positive and confirmed the latent tuberculosis infection in 86.7% (104) cases. It was negative in 13.3% (16) cases.

Consequently, according to the specific diagnostics results, in average, 84% of the children and adolescents from the tuberculosis infection sites were infected by the mycobacterium tuberculosis. The infection was confirmed by the Mantoux skin test with 2 TU PPD-L in 82.5% cases and by the QuantiFERON-TB test in 86.7% cases.

Table 1.

Tuberculin sensitivity of children/adolescents from the MDR-TB sites

Papule size. Mm	The examined groups of children (n=120)	
	Absolute amount	%
0 – 4	21	17.5
5 – 11	40	33.3
12 – 16	30	25.0
17 and more	29	24.2
The average papule size, mm	15.4 ± 0.3	

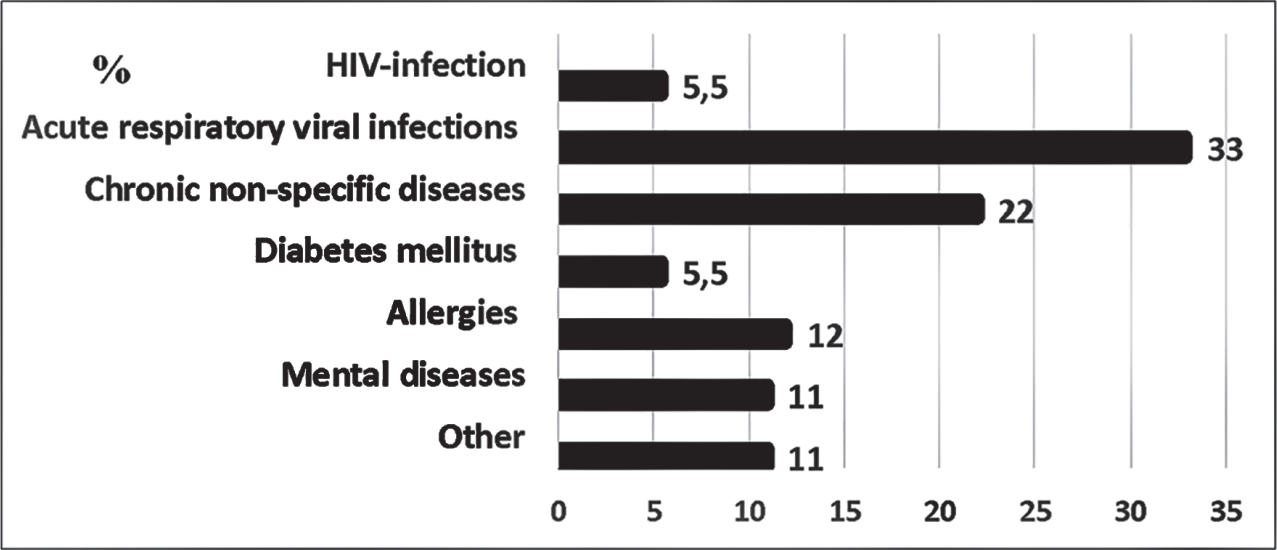


Figure 1. The frequency of medical risk factors causing tuberculosis in children/adolescents from the multi-drug resistant tuberculosis sites.

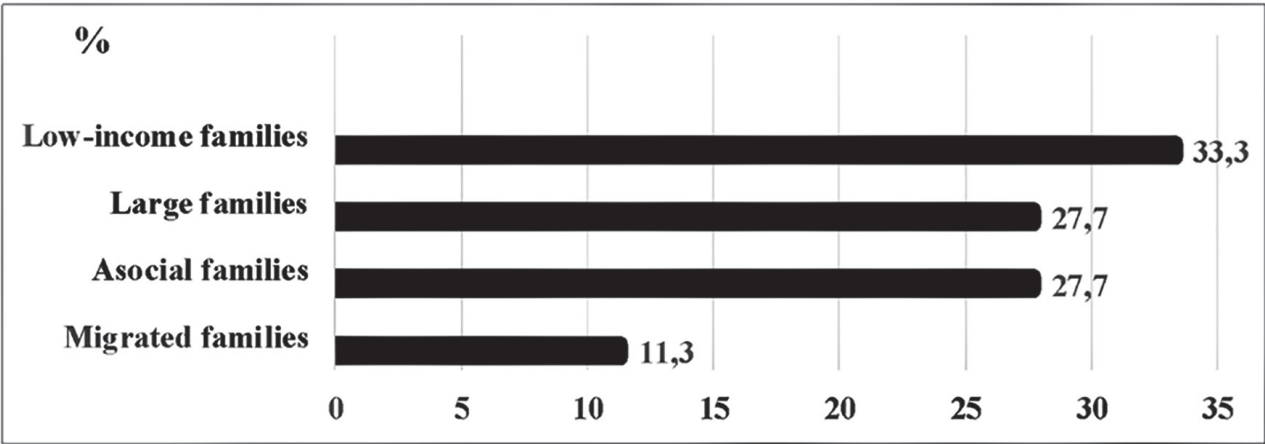


Figure 2. The frequency of social risk factors causing tuberculosis in the exposed children/adolescents from the MDR-TB sites.

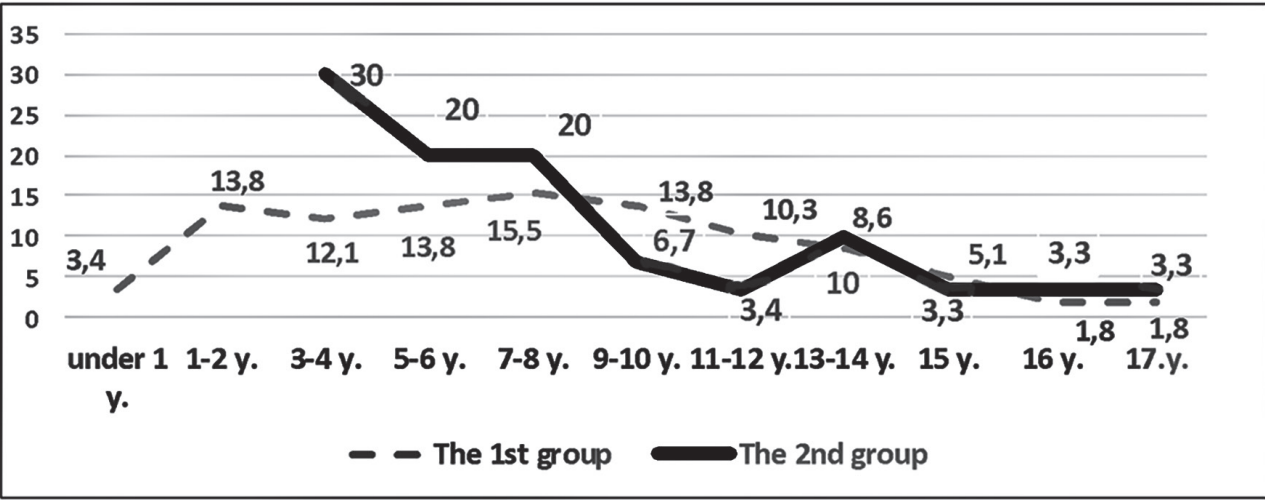


Figure 3. The age structure of the exposed children from the multi-drug resistant tuberculosis sites. The children from the first group were not given BI-V; the children from the second group were given BI-V.

The reveal of the infected people in the tuberculosis infection sites excludes the possibility of unreasonable chemoprophylaxis for children/adolescents considered as non-infected according to certain clinical and laboratory indicators. Based on the clinical protocol [16], levofloxacin and prothionamide are recommended to the exposed children from the multi-drug resistant tuberculosis sites for the sake of chemoprophylaxis. At the same time, levofloxacin causes a lot of adverse effects like nausea, vomit, diarrhea, hyper-bilirubinemia, skin rash, itch, headache, fatigability, loss of sleep, hallucinations, lethargy, faintness, motor excitement, psychosis, leukopenia, agranulocytosis, thrombocytopenia, nephrotic syndrome, sometimes acute renal failure, edematization of face and vocal folds, arthralgia, myalgia, vision disorders, photosensibilization, etc. The possible adverse effects of prothionamide are stomatitis, metallic taste in the mouth, nausea, vomit, diarrhea, hepatic impairment, anorexia, neuritis, headache, faintness, poor sleep, neurosis, mental depression, tachycardia, arterial hypotension.

In practice, the chemoprophylaxis of MDR-TB with the use of levofloxacin and prothionamide among the exposed children and adolescents has not been widely applied due to high toxicity of the drugs. In most cases, patients refuse to take the drugs or the chemoprophylaxis time limits are violated decreasing its efficiency. The use of additional pathogenic means to reduce the adverse effects of anti-tuberculosis drugs is one of the solutions. In case of the unconditional refuse to take the drugs, immune boosting modulators serve as the alternative infection resisting solutions [5, 17]. The seasonal catarrhal diseases occur most often in winter and spring when there is vitamin D deficiency.

The research conducted by R.M. Daly et al. [19] proves that vitamin D deficiency is by 3 or 4 times more severe during winter and spring as compared to summer, and is twice as severe for people residing at 35° of latitude along the parallel. A. Fares examined 12 research papers on the disease seasonal occurrence during 1971-2006 in 11 countries [20]. He believes that the variability of vitamin D level, the seasonal changes in the immune system and nutrition, etc. are significant factors that may affect the disease seasonal occurrence. Unlike respiratory diseases, more often revealed in winter, tuberculosis is not affected by seasons. According to L.I. Mykolyshyn, Z.I. Piskur [10], J.H. MacLachlan [21], C.M. Parrinello [22], T. Wingfield et al. [23], susceptibility to tuberculosis may be caused by the lack of vitamin D. L.I. Mykolyshyn and Z.I. Piskur [10] state that vitamin D deficiency was evident in 43.8% of the

children diagnosed with respiratory tuberculosis. 37.5% children suffered from the vitamin deficiency, and the vitamin level was within the norm only in 18.8% cases. Thus, considering the decrease in the immune responsiveness and vitamin D deficiency (both seasonal and alimentary) typical for children, we preferred BI-V.

The efficiency of BI-V in the prevention of multi-drug resistant pulmonary tuberculosis for the exposed children and adolescents residing in the drug resistant tuberculosis sites was the objective of our research paper. The total amount of people involved in the research was 120. 75 (62.5%) of them were children aged 0-14 and 45 (37.5%) were adolescents aged 15-18. The age structure of the exposed children and adolescents is available at Figure 3. According to Figure 3, the largest group consisted of the exposed children aged 9 and less. The first group (0-9 years) made 72.4%, 14.2% of which were aged 0-3. The second group (3-9 years) made 76.7%. Children aged under 3 were not included in the second group because of BI-V age restrictions.

The frequency of acute respiratory viral infections and the aggravation of non-specific bronchopulmonary diseases lowering the immunity of the children/adolescents and exposing them to different infections is higher during the cold months of the year. Consequently, the prophylaxis of catarrhal diseases among the exposed people is one of the factors boosting the body's resistance and decreasing the risk of tuberculosis.

Our research revealed that the incidence rate of the acute respiratory viral infections was 55.5% in the first group of children without BI-V, the aggravation of non-specific bronchopulmonary diseases made 33.3%. Immune modulator BI-V was prescribed twice a year (in autumn and spring) apparently decreasing the incidence rate of the diseases to 27.8% and 16.7% accordingly. $p < 0.05$. The children's appetite and memory improved, their physical activity increased. The children's academic performance went up. Due to the unique combination of vitamins C and D, zinc and dry yeast fermentation, EpiCor® Bi-V boosts the body resistance, provides more energy during seasonal catarrhal diseases and protects cells from the oxidative stress.

The evaluation of the immunity status, the cellular immune response and the pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines of the children/adolescents was made in the second group. The evaluation revealed that the cellular immune response disorders in the infected children/adolescents from the multi-drug resistant tuberculosis sites were more apparently caused by the intracellular off-

Table 2.

Immune response of the exposed children/adolescents from the multi-drug resistant tuberculosis sites before and after the BI-V preventive course

Indicators	Examined groups		
	Donors	Exposed children/adolescents	
	(n=17)	before the preventive course (n=25)	after the preventive course (n=22)
T-cells CD3+ (%)	69.5 ± 2.0	63.8 ± 3.1	73.6 ± 3.3 [#]
T-helper cells CD3+CD4+ (%)	39.0 ± 1.6	34.2 ± 2.7	38.3 ± 2.4
T-suppressor cells/ cytotoxic cells CD3+CD8+ (%)	28.5 ± 1.4	33.5 ± 2.3	29.1 ± 1.8
The correlation of CD3+CD4+/ CD3+CD8+ (IRI – Th/Ts)	1.30 ± 0.08	1.02 ± 0.10*	1.32 ± 0.10 [#]
TNF-α pg/ml	1.47 ± 0.12	3.50 ± 0.32*	2.13 ± 0.28* [#]
IL-6 pg/ml	1.72 ± 0.14	2.25 ± 0.20*	1.84 ± 0.16 [#]
IL-10 pg/ml	5.14 ± 0.26	5.23 ± 0.42	5.30 ± 0.29
TNF-α/IL 10	0.33 ± 0.07	0.67 ± 0.05*	0.40 ± 0.08 [#]
IL 6/IL 10	0.29 ± 0.05	0.43 ± 0.07	0.35 ± 0.04

Notes: *the apparent difference with the group of donors is $p < 0.05$; # the apparent difference before the BI-V preventive course is $p < 0.05$.

Table 3.

The dynamics of the Mantoux test with 2 TU PPD-L before and after the preemptive measures for the exposed children from the multi-drug resistant tuberculosis sites

The groups of children	Infiltrate size, mm	
	Before the preventive measures	After the preventive measures
Virage tuberculin reaction (n=15)	12.2 ± 0.4	10.7 ± 0.5*
Hyperergic reaction to tuberculin (n=10)	18.6 ± 1.0	14.2 ± 0.7*

Note. * – the apparent difference with the indicators before the BIVEL (BI-V) preventive course. $p < 0.05-0.01$.

Table 4.

Tuberculosis occurrence among the children/adolescents from the multi-drug resistant tuberculosis sites during 4 years of observation

The years of observation	Groups				p
	The first (p = 95)		The second (p = 25)		
	Absolute amount	%	Absolute amount	%	
For 4 years	21	22.1	2	8	<0.05
The first year	8	38.2	1	50	>0.05
The second year	9	42.8	1	50	>0.05
The third year	2	9.5	-	-	>0.05
The fourth year	2	9.5	-	-	>0.05
Total	21	100	2	100	

Note. *- the apparent difference with the first group. $p < 0.05$

balance of certain lymphocyte pools, as well as the off-balance of the pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the regulatory system, rather than by the quantitative changes (decrease/increase) of certain lymphocytes. This is confirmed by the results of the cell populations research: general T-cells CD3+, T-helper cells CD3+CD4+, suppressor T-cells, cytotoxic T-cells CD3+CD8+. The tendency towards the insignificant decrease in CD3+ ($p>0.05$) as compared to the donors, CD3+CD4+ ($p>0.05$), and the increase in T-CD3+CD8+ ($p>0.05$) was revealed in the infected children/adolescents from the multi-drug resistant tuberculosis sites. The values never exceeded the confidence intervals and never clearly specified the immune responses of the body infected by mycobacterium tuberculosis (Table 7.2). Taking into consideration the immune system complexity and multicomponent nature, the immunoregulatory indices have often been used in practice. They describe the interrelation of different lymphocyte subpopulations and specify the immune response. The most widely applied immunoregulatory index (IRI) is CD4+/CD8. It evaluates the imbalance of T-helper cells, suppressor and cytotoxic T-cells and specifies the immunoregulatory response (inflammatory, allergic or combined).

The correlation of CD3+CD4+ with CD3+CD8+ in the infected children/adolescents from the multi-drug resistant tuberculosis sites complied with index (1.02 ± 0.10) versus healthy people (1.30 ± 0.08). ($p<0.05$). The difference was apparent and pointed at the specific immune response (inflammation) and the prevalence of suppressor T-cells and cytotoxic T-cells, which was impossible to prove based only on CD3+CD4+ and CD3+CD8+.

The increase in the pro-inflammatory interleukins TNF- α ($p<0.05$), IL-6 ($p<0.05$) and cytokine ratio TNF- α /IL 10 ($p<0.05$) (as compared to the donors) proved the evidence of the mycobacterium tuberculosis infection in the children/adolescents from the multi-drug resistant sites. The cytokine ratio pointed at the prevalence of pro-inflammatory mediators in the immune response (table 2).

The examination of the children/adolescents after the tuberculosis preventive course of BI-V showed the increase in T-cells CD3+ ($p<0.05$) by 1.2 times as compared to the baseline data, the restore of balance between CD3+CD4+ and CD3+CD8+ lymphocyte pools and the normalization of IRI ($p<0.05$).

After the completion of the preventive BI-V course, the level of pro-inflammatory cytokines TNF- α in the immune response was decreased by 1.6 times – from (3.50 ± 0.32) pg/ml to (2.13 ± 0.28) pg/ml ($p<0.05$) at the norm of (1.47 ± 0.12) pg/ml. $p<0.05$;

IL-6 was by 1.2 times less – from (2.25 ± 0.20) pg/ml to (1.84 ± 0.16) pg/ml ($p<0.05$) at the norm of (1.72 ± 0.14) pg/ml $p>0.05$; cytokines TNF- α /IL 10 decreased by 1.7 times – from (0.67 ± 0.05) to (0.40 ± 0.08). $p<0.05$ at the norm of (0.33 ± 0.07) $p>0.05$.

Thus, the insignificant immune response disorders were revealed in the infected children/adolescents from the multi-drug tuberculosis resistant sites. Immunoregulatory disorders were caused by the prevalence of suppressor and cytotoxic immune responses and the imbalance between the pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the regulatory system along with the production of the pro-inflammatory cytokines. The immune response disorders were eliminated after the completion of the preventive BI-V course.

The evaluation of the specific process and the efficiency of tuberculosis preventive or treatment measures requires retesting, in particular, tuberculin skin testing with 2 TU PPD-L. The decrease in skin sensitivity to tuberculin is one of the efficiency indicators. As mentioned above, 15 children/adolescents that were given BI-V, had virage tuberculin skin test, and 10 children/adolescents had hyperergic reactions. The autumn-spring preventive course of BI-V resulted in the decrease in skin sensitivity to tuberculin. In particular, the intensity of Mantoux test with 2 TU PPD-L reaction lowered from (12.2 ± 0.4) mm to (10.7 ± 0.5) mm $p<0.05$ in the virage children, and from (18.6 ± 1.0) mm to (14.2 ± 0.7) mm. $p<0.01$ in the children with the hyperergic reaction (table 3).

The summary of the 4-years' observations of the specific process evident in the exposed children/adolescents from the multi-drug resistant tuberculosis sites was probably the most important final stage of the research.

Tuberculosis indicators for 4 years of observation are available in Table 4.

According to the 4-years' observation of the children/adolescents from the multi-drug resistant tuberculosis sites, tuberculosis reached its peak during the first 2 years of observation. During the first year, the active process was diagnosed in 38.2% (8) and 50.0% (1) cases in the first and second groups accordingly. During the second year, it was diagnosed in 42.8% (9) and 50.0% (1) cases accordingly. Within the next years, 19.0% (4) of the exposed patients who did not take BI-V, got infected: 9.5% (2) and 9.5% (2) during the third and fourth years accordingly.

Consequently, 22 (22.1%) exposed patients from the first group who did not take the immune modulator BI-V, and 2 (8.0%) people from the second group got infected with different forms of primary pulmonary tuberculosis. $p<0.05$.

Conclusions

1. Non-specific immune modulator BI-V is efficient for the prevention of the multi-drug resistant tuberculosis in the exposed children/adolescents from the drug resistant infection sites. The latent TB infection grew into the active form by 2.8 times less often in children that took BI-V as compared to the infected children who did not take the drug.

2. According to the research results, in average, 84.0% of the children and adolescents from the multi-drug resistant tuberculosis sites were affected by mycobacterium tuberculosis as confirmed by diagnostic testing of specificity. The mycobacterium tuberculosis infection was confirmed by the Mantoux skin test with 2 TU PPD-L and QuantiFERON-TB test in 82.5% and 86.7% cases correspondingly. The intensive and hyperergic reactions to tuberculin were evident in 49.2% cases, virage of tuberculin test was revealed in 33.3% cases.

3. Along with the normal findings of CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, the insignificant cell response functional disorders (immunoregulatory) were revealed in the infected children/adolescents from the multi-drug resistant tuberculosis sites. The disorders were caused by the prevalence of the suppressor and cytotoxic reactions (IPI CD3+CD4+/CD3+CD8+, $p < 0.05$ was by 1.3 times less as compared to the donors) and the prevalence of the pro-inflammatory cytokines in the regulatory system (by 2.0 times above the norm, TNF- α /IL 10.0, $p < 0.01$). The disorders of the regulatory system and cell response disappeared after the completion of BI-V course in spring and autumn.

4. Immune modulator BI-V preventively prescribed for the children/adolescents from the multi-drug resistant tuberculosis sites reduced the incidence rate of acute respiratory viral infections and the aggravation of non-specific bronchopulmonary diseases by 2.0 times. The latent TB infection grew into the active form by 2.6 times less often, appetite got revived, memory and academic performance improved, physical activity increased.

5. According to the-years' observation results, 8% of the children from the multi-drug resistant tuberculosis sites who took BI-V preventatively and 22.1% of the children who did not take BI-V, $p < 0.05$, were affected by different forms of primary pulmonary tuberculosis. In both groups, the disease reached its peak during the first 2 years of observation.

6. Immune modulator BI-V is efficient for the prevention of certain bronchopulmonary diseases including the drug-resistant tuberculosis for the exposed children/adolescents from the drug resistant infection sites.

Literature

1. Abildaev T.Sh., Bekembaeva G.S., Kastykpaeva L.Z. *The main risk factors of the disease in the foci of tuberculosis with drug resistance of the causative agent*. Tuberculosis and lung diseases. 2014; 3: 33-35.
2. Aksenova V.A., Morozova T.Y. *Tuberculosis in children of early age living in centers with drug-resistant tuberculosis*. Tuberculosis and lung diseases. 2015; 5: 26-27.
3. Aleksandrova E.N., Morozova T.Y., Doctorova N.P. *Defects in the prevention and detection of tuberculosis in children and adolescents at the outpatient stage*. Tuberculosis and lung diseases. 2011; 1: 3-5.
4. Barbova A.I. *Modern approaches to the diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis*. Ukrainian Pulmonology Journal. 2016; 2: 29-32.
5. Belogorseva O.I. *Immunoprophylaxis of tuberculosis in children: problems and prospects*. Ukrainian Pulmonology Journal. 2008; 3: Annex. 29-30.
6. Belogortseva O.I. *Immunological and immunogenetic characteristics of children with different forms of tuberculosis*. Ukrainian Pulmonology Journal. 1998; 1: 62-64.
7. Bilohortseva O.I., Sukhanova L.A., Shekhter I.Y. and others. *Multidrug-resistant tuberculosis in Ukraine versus the general tuberculosis incidence*. Ukrainian Pulmonology Journal. 2019; 1. Enclosure: 15-20.
8. Dotsenko Y.I., Belogorseva O.I. *Tuberculosis risk group in children with latent tuberculosis infection*. Medical forum. 2016; 7: 61-63.
9. Melnyk V.M., Matusevich V.G., Novozhilova I.O. etc. *Topical issues regarding chemoresistant tuberculosis in Ukraine*. Ukrainian Pulmonology Journal. 2017; 2: 52.
10. Mykolyshyn L.I., Piskur Z.I., Didyk Y.Y., Sikirinska O.I. *Clinical parameters of vitamin D in children's tuberculosis*. Modern pediatrics. 2016; No. 6 (78): 88-91.
11. Ovsyanka E.S., Panova L.V., Polektova F.A. and dr. *Actual problems of tuberculosis in tenderness from tuberculosis tuberculosis*. Tuberculosis and Lung Diseases. 2018; 96:6: 17-20. DOI: 10. 21292/2075-1230-2018-96-6-17-20.
12. Petrenko V.I. et al., *Tuberculosis prevention: a textbook*. Kyiv. LLC "Ridzhi", 2017; 88 p.
13. Pyatnychka I.T., Kornaga S.I., Thorik N.V. *Ways to reduce the spread of multidrug-resistant tuberculosis from the point of view of phthisioepidemiology*. Herald of social hygiene and health care organization of Ukraine. 2014; 4 (62): 67-69.
14. Rekalova O.M., Belogortseva O.I., Koval N.G. *Immunological methods of diagnosis of tuberculosis*. Tuberculosis, lung diseases, HIV infection. 2017; 1(28). 75-83.
15. Sakhelashvili M.I., Kostyk O.P., Platonova I.L. et al. *Actual problems of multidrug-resistant tuberculosis and tuberculosis with extended resistance in the Lviv region*. Ukrainian Pulmonology Journal. 2017; 2: 119-120.

16. *Standards of medical care "Tuberculosis"*. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated January 19, 2023; 102: 79 p.
17. Feshchenko Yu.I. , Rekalova A.M. *Features of modern immunomodulating therapy*. Asthma and allergy. 2016; 2: 6-11.
18. Feshchenko Yu.I. , Melnyk V.M., Turchenko L.V. *A look at the problem of fighting tuberculosis in Ukraine*. Ukrainian Pulmonology Journal. 2016; 3: 5-10.
19. Daly R.M., Gagnon, Z.X. Lu et. al. *Prevalence of vitamin D deficiency and its determinants in Australian adults aged 25 years and older: a national, population-based study*. Clinical Endocrinology (Oxf.). 2012; Vol. 77: 26-35.
20. Fares, A. *Seasonality of tuberculosis*. J. Global Infectious Diseases. 2011; Vol. 3: 46-55.
21. MacLachlan, J.H., Lavender C.J., Cowie B. C. *Effect of Latitude on Seasonality of Tuberculosis, Australia, 2002-2011*. Emerging Infectious Disease. 2012; Vol. 18: 1879-1881.
22. Parrinello C., Crossa A., Harris T. G. *Seasonality of tuberculosis in New York City, 1990-2007*. International J. of Tuberculosis and Lungs Disease. 2012; Vol. 16: 32-37.
23. Wingfield T., S.G. Schumacher, G. Sandhu et. al. *The Seasonality of Tuberculosis, Sunlight, Vitamin D, and Household Crowding*. J. of Infectious Disease. 2014; Vol. 210: 774-783.

УДК: 616-002.5-08:614.2

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.16>

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ мКРЛ У БОЛЬНЫХ С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОЙ ТУБЕРКУЛЕЗА И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ, ТЩАТЕЛЬНОГО МОНИТОРИНГА И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ

Ирада АХУНДОВА, канд. мед. наук,

Гюльзар АЛИЕВА, канд. мед. наук,

Айсель АСЛАНОВА, Кенуль КЕРИМОВА, канд. мед. наук,

Хадия ГАДЖИМАМЕДОВА

Министерство Здравоохранения Азербайджанской Республики

Научно-Исследовательский Институт Легочных Заболеваний,

г. Баку, Азербайджан.

e-mail: akhundova.irada@gmail.com

Резюме.

Цель. Изучить частоту побочных нежелательных явлений при применении новых препаратов в схеме лечения больных с МЛУ ТБ и оценить эффективность новых укороченных схем лечения.

Материал и методы исследования. Новые укороченные схемы начали применять для лечения больных с МЛУ ТБ с сентября (МЮ) и февраля (ГС) 2020 г. в двух учреждениях. Было выявлено 225 МЛУ случаев. В схемах лечения Bdq, Lzd, Lfx, Cfz, Cs были назначены у 106 больным. Гендерный баланс: мужчины 58 (67,4%), женщины 28 (32,56%). Почти у 67 (79,76%) больных наблюдался двусторонний процесс с полостями распада, а у 17 (20,24%) больных процесс без распада. Основным побочным НЯ бедаквилина является кардиотоксичность, которая проявляется в удлинении QT интервала и увеличении QTcF (коэффициент Фридеричи) рассчитываемый при помощи формулы Фридеричи. Кардиотоксичность бедаквилина сохраняется после его приёма еще 6 месяцев, т.е. обладает кумулятивностью. В связи с чем при применении в режимах лечения бедаквилина исходно проводится электрокардиографическое (ЭКГ) исследование. При мониторинге лечения с бедаквилином в первый месяц проводится ЭКГ исследование после 14 дней, до конца курса лечения ежемесячно, после окончания курса в течение 3 месяцев. СНЯ были выявлены у 3 пациентов. Гипокалемия, миелосупрессия и гипергликемия отмечалось соответственно у 1-го больного. Периферическая нейропатия (средней тяжести) отмечалась у 7 больных.

Результаты. Конверсия культуры наблюдались у 63 больного (75%), которые принимали в режимах лечения Bdq, Lzd, Lfx, Cfz, Cs 9 месяцев. Время до конверсии посева $\leq$ среднего (или медианы) составляло 10 (25%), $\geq$ среднего (или медианы) 97 (75%) случаев. У остальных 16 (18%) больных выделение микобактерий сохранялись и дополнительное выявление резистентности к основным препаратам дали обоснование для удлинение курс лечение. Выбыли 5 (%) больных, эти больные были выписаны за нарушения внутрибольничного режима и принимали препараты лишь от 28 дней до 2 месяцев.

Удлинении QT интервала (0,48-0,51с) не отмечалась. Все продолжали курс с бедаквилином. Периферическая нейропатия (средней тяжести) имела место у 7 (8%) пациентов принимающих линезолид. Все больные (с легкой степенью тяжести нейропатии) продолжали курс с линезолидом. Этим больным до конца режима было назначена пиридоксин. Миелосупрессия отмечалась у 14 больных. У 10 из них была 1-я степень, у 3 больных - 2-я степень, только у 1 - 3-я степень миелосупрессии. Практически у всех получавших препарат клофазимин отмечалась темнокоричневый оттенок кожи. Исходы излечения и завершение курса составляло 63 (75%), неудача 16 (19%).

Заключение. Эффективность укороченных схем лечения больных МЛУ/ ТБ при включении в схему терапии новых противотуберкулезных препаратов – (Bdq, Lzd, Lfx, Cfz, Cs) оказалась достаточно высокой, побочные явления вовремя устранялись с помощью тщательного мониторинга. Более раннее сроки отмечались конверсия мокроты и закрытие полостей распада.

Ключевые слова: туберкулез, лекарственно-устойчивый туберкулез, укороченные схемы лечения, нежелательные явления, мониторинг.

Summary. Experience of using mCRL in patients with drug-resistant TB and evaluation of treatment effectiveness and adverse effects

Objective. To study the frequency of adverse events when using new drugs in the treatment regimen for patients with MDR-TB and evaluate the effectiveness of new shorter regimens.

Material and methods of research. New shortened regimens have been used for the treatment of patients with MDR-TB since September and February 2020 in two institutions (MJ and GS). 225 MDR cases were identified in the treatment regimens, Bdq, Lzd, Lfx, Cfz, Cs were prescribed to 106 patients. Gender balance: men 58 (67.4%), women 28 (32.56%).

Almost 67 (79.76%) patients had a bilateral process with decay cavities, and 17 (20.24%) patients had a process without decay. The main side effect of bedaquiline is cardiotoxicity, which manifests itself in prolongation of the QT interval and an increase in QTcF (Fridericia coefficient) calculated using the Fridericia formula. The cardiotoxicity of bedaquiline persists after taking it for another 6 months, i.e. has a cumulative effect. In this connection, with the use of bedaquiline in treatment regimens, an electrocardiographic (ECG) study is initially performed. When monitoring treatment with bedaquiline in the first month, an ECG study is performed after 14 days, before the end of the course of treatment is carried out monthly, after the end of the course for 3 months. SAEs were identified in 3 patients. Hypokalemia, myelosuppression and hyperglycemia were noted accordingly in the 1 patient Peripheral neuropathy (moderate) was observed in 7 patients.

Results. Culture conversion was observed in 63 patients (75%) who took Bdq, Lzd, Lfx, Cfz, Cs treatment regimens for 9 months. Time to culture conversion was $\leq$ mean (or median) in 10 (25%) cases, $\geq$ mean (or median) in 97 (75%) cases. In the remaining 16 (18%) patients, the isolation of mycobacteria persisted, and additional detection of resistance to the main drugs provided a rationale for prolonging the course of treatment. In 5 patients dropped out, these patients were discharged for violations of the nosocomial regimen and took drugs only from 28 days to 2 months. There was no prolongation of the QT interval (0.48-0.51 s). All continued the course with bedaquiline. Peripheral neuropathy (moderate) occurred in 7 (8%) patients taking linezolid. All patients (with mild neuropathy) continued the course with linezolid. These patients were prescribed pyridoxine until the end of the regimen. Myelosuppression was observed in 59 patients. 10 of them had grade 1, 3 had grade 2, and only 1 had grade 3 myelosuppression. Nearly all of those treated with clofazimine had a dark brown skin tone. Treatment outcomes and course completion were 63(75%), failure 16(19%).

Conclusion. The effectiveness of shortened treatment regimens for MDR/TB patients with the inclusion of new anti-TB drugs (Bdq, Lzd, Lfx, Cfz, Cs) in the treatment regimen turned out to be quite high, side effects were eliminated in time with the help of careful monitoring. In earlier terms, sputum conversion and closure of decay cavities were noted.

Keywords: tuberculosis, drug-resistant tuberculosis, shortened treatment regimens, unusual events, observation.

Rezumat. Experiența în utilizarea mCRL la pacienții cu tuberculoză rezistentă la medicamente și evaluarea eficacității monitorizării minunțioase și a evenimentelor adverse.

Scop. Pentru a studia frecvența evenimentelor adverse în rezultatul utilizării a noilor medicamente în regimul de tratament al pacienților cu tuberculoză multidrogrezistentă (TB-MDR) și a evalua eficacitatea schemelor noi, scurte de tratament.

Material și metode. Noi regimuri mai scurte au început să fie utilizate pentru tratarea pacienților cu TB-MDR din septembrie (MJ) și februarie (GS) 2020 în două instituții. Au fost identificate 225 de cazuri cu TB-MDR. În schemele de tratament, Bdq, Lzd, Lfx, Cfz, Cs au fost prescrise la 106 pacienți. Echilibrul de gen: bărbați 58 (67,4%), femei 28 (32,56%). Aproape 67 (79,76%) pacienți au avut un proces bilateral cu cavități, iar 17 (20,24%) pacienți au avut un proces fără cavități. Principalul efect advers al bedaquilinei este cardiotoxicitatea, care se manifestă printr-o prelungire a intervalului QT și o creștere a QTcF (coeficientul Fridericia) calculat folosind formula Fridericia. Cardiotoxicitatea bedaquilinei persistă după ce a luat-o încă 6 luni, adică, este cumulativ. Prin urmare, atunci când bedaquilina este utilizată în regimurile de tratament, este efectuat inițial un examen electrocardiografic (ECG). La monitorizarea tratamentului cu bedaquilină în prima lună, se efectuează un examen ECG după 14 zile, până la sfârșitul cursului de tratament, lunar, după terminarea cursului timp de 3 luni. SAE au fost identificate la 3 pacienți. Hipokaliemia, mielosupresia și respectiv hiperglicemia au fost observate la 1 pacient. Neuropatia periferică (moderată) a fost observată la 7 pacienți.

Rezultate. Conversia culturii a fost observată la 63 de pacienți (75%) care au primit regimuri de tratament Bdq, Lzd, Lfx, Cfz, Cs timp de 9 luni. Timpul până la conversia culturii $\leq$ medie (sau mediană) a fost de 10 (25%), $\geq$ medie (sau mediană) 97 (75%) cazuri. La restul de 16 (18%) pacienți, izolarea micobacteriilor a persistat, și detectarea suplimentară a rezistenței la principalele medicamente a oferit o justificare pentru extinderea cursului de tratament. 5 (%) pacienți au abandonat, acești pacienți au fost externați pentru încălcări ale regimului spitalicesc și au luat medicamente doar de la 28 de zile la 2 luni.

Nu a existat o prelungire a intervalului QT (0,48-0,51s). Toată lumea a continuat cursul cu bedaquilină. Neuropatia periferică (moderată) a apărut la 7 (8%) pacienți care au luat linezolid. Toți pacienții (cu neuropatie ușoară) au continuat cursul cu linezolid. Acestor pacienți li s-a prescris piridoxină până la sfârșitul regimului. Mielosupresia a fost observată la 14 pacienți. 10 dintre ei aveau gradul I, 3 pacienți gradul II, doar 1 mielosupresie gradul III. Aproape toți cei care au primit medicamentul clofazimină aveau o nuanță a pielii maro închis. Rezultatele tratamentului și finalizarea cursului au fost 63 (75%), eșec în 16 (19%).

Concluzie. Eficacitatea schemelor scurte de tratament pentru pacienții cu MDR-TB atunci când noi medicamente antituberculoase (Bdq, Lzd, Lfx, Cfz, Cs) au fost incluse în regimul de tratament s-a dovedit a fi destul de mare, efectele secundare au fost eliminate în timp util prin monitorizare atentă. S-a observat conversia sputei și închiderea cavităților mai devreme.

Cuvinte cheie: tuberculoza, tuberculoza rezistentă la medicamente, regimuri de tratament scurte, evenimente adverse, monitorizare.

Введение.

M. tuberculosis приводит к гибели большего числа людей в мире, чем какой-либо другой возбудитель, а на туберкулез с лекарственной устойчивостью (ЛУ-ТБ) приходится одна треть летальных исходов, обусловленных антибиотикорезистентностью. Рифампицин-устойчивый туберкулез (РУ-ТБ) включает любую устойчивость *M. Tuberculosis* к рифампицину (Rif), будь то монорезистентность, множественная лекарственная устойчивость (МЛУ), полирезистентность или широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ). Распространение РУ-ТБ представляет собой кризис в сфере здравоохранения и риск для здоровья людей во всем мире, приводит к тяжелым последствиям для заболевших. В 2018 г. в мире зарегистрировано и указано в отчетах 186 772 случая РУ-ТБ, из которых 97% пациентов получали лечение по схеме второй линии. Это составляет лишь треть от 484 тыс. пациентов, у которых, согласно оценкам, в 2018 г. развился РУ-ТБ. Предполагается, что от него умерло 214 тыс. человек.

РУ-ТБ не поддается лечению стандартным 6-месячным курсом препаратов первого ряда, эффективным для большинства пациентов с ТБ. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2011 г., пациенты с РУ-ТБ обычно получали пиразинамид (Z) и, по крайней мере, четыре основных противотуберкулезных препарата второго ряда, два из которых были бактерицидными (фторхинолоны и инъекционные ПТП) и два – бактериостатическими препаратами (циклосерин (CS)/теризидон, парааминосалициловая кислота (ПАСК), этионамид или (Eto)/протионамид (Pto)). Продолжительность такого режима составляет минимум 20 месяцев, поэтому его называют более длительным или обычным режимом ВОЗ 2011 г. Такой подход дает в целом невысокие результаты: в последнем Глобальном докладе ВОЗ по туберкулезу сообщалось, что лишь 56% пациентов с МЛУ/РУ-ТБ успешно прошли курс лечения, в то время как для 8% пациентов с МЛУ/РУ-ТБ лечение было неэффективным, 15% умерли, а 15% были потеряны для последующего наблюдения.

В марте 2019 г. ВОЗ выпустила подробные руководства по лечению РУ-ТБ с представлением приоритетной группировки ПТП на основе мета-анализа данных пациентов, в котором оценивалось влияние отдельных препаратов на результаты лечения РУ-ТБ, так называемой АВС-группировки. Для лечения РУ-ТБ следует отбирать не менее четырех основных ПТП: три из группы А (фторхинолон, бедаквилин (Bdq) и линезолид (Lzd)) и два из группы В (включая клофазимин (Cfz) и Cs). Если не-

возможно соблюсти требование по минимальному набору эффективных препаратов, то в лекарственную схему можно добавить средство из группы С (деламаид (Dlm), имипенем-циластатин, Eto/Pto, амикацин, ПАСК), чтобы довести общее число эффективных препаратов до четырех-пяти. Продолжительность такого лечения составляет примерно 18-20 месяцев.

Попытки сократить продолжительность лечения и использовать легче переносимую, более эффективную и менее дорогую комбинацию лекарственных средств предпринимаются с 1990-х годов. В результате была разработана достаточно стандартизированная схема лечения продолжительностью 9-12 месяцев и изучена на примере использования у выборочных пациентов в разных странах. Этот режим с применением инъекционного препарата второго ряда, фторхинолона, Eto, этамбутола, изониазида (высокодозного), Z и Cfz в течение 4 месяцев (с возможностью продления лечения до 6 месяцев, если у пациента сохранялся положительный мазок мокроты к концу четвертого месяца), с последующим 5-месячным лечением фторхинолоном, Cfz, этамбутолом и Z, приводил к безрецидивному излечению >85% пациентов, несмотря на возникновение побочных реакций, обычно связанных с используемыми лекарственными средствами. В 2016 г. ВОЗ проанализировала фактические данные об эффективности и безопасности укороченного режима лечения МЛУ-ТБ и выпустила условную рекомендацию по его применению. В 2019 г. программные данные об укороченном пероральном режиме с заменой инъекционного препарата второго ряда бедаквилином, как это проходило в плановом порядке в Южной Африке, побудили ВОЗ пересмотреть свои рекомендации по использованию стандартизированного укороченного режима. В общей сложности было изучено 10 152 учетные записи пациентов с РУ-/МЛУ-ТБ, начавших лечение туберкулеза в период с января по июнь 2017 г., чтобы оценить эффективность укороченного полностью перорального режима с применением бедаквилина. Анализ был проведен для сравнения эффективности укороченного полностью перорального режима с применением бедаквилина и укороченного стандартизированного режима химиотерапии с применением инъекционного препарата. На основе проведенного анализа ВОЗ подтвердила свою условную рекомендацию относительно укороченного перорального режима лечения МЛУ-ТБ с применением бедаквилина как варианта лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, отвечающих установленным критериям включения.

Модифицированные полностью пероральные короткие режимы лечения РУ-ТБ (мКРЛ), предложенные в рамках настоящего исследования, построены в соответствии с рекомендациями ВОЗ 2019 г. относительно состава схем и количества эффективных препаратов с использованием всех лекарственных средств из группы А, группы В и деламанида из группы С. Разница заключается в предложенной продолжительности лечения - 39 недель. Продолжительность лечения была выбрана на основании имеющихся данных о том, что стандартизированный укороченный режим лечения РУ-ТБ с применением инъекционного препарата не уступает более продолжительному режиму ВОЗ 2011 г., а полностью пероральный укороченный режим с применением Bdq безопасно улучшает результаты лечения пациентов по сравнению со стандартизированным укороченным режимом.

Приоритетами Национальной программы борьбы с туберкулезом в Азербайджане являются быстрый и адекватный охват нуждающегося населения новыми противотуберкулезными препаратами и применение новых укороченных схем лечения. С февраля 2020 г. в стране начали применять новые укороченные режимы для лечения больных с лекарственно устойчивым туберкулезом (МЛУ ТБ) содержащих противотуберкулезные препараты как бедаквилин, левофлоксацин, клофазимин, линезолид, циклосерин. Эта работа осуществлялась в соответствии с руководством ВОЗ, в том числе содержащимися в нем критериями для назначения бедаквилина, линезолида, левофлоксацина, клофазимина, циклосерина и рекомендациями относительно процедуры информированного согласия и активного фармаконадзора за побочными эффектами. Клинические исследования показали, что бедаквилин при добавлении к оптимизированному режиму МЛУ

ТБ, ускоряет конверсию культуры. При наличии побочных нежелательных явлений, они могут быть купированы посредством стандартного наблюдения, и лишь небольшому количеству пациентов, потребуется необходимость прекращения бедаквилина. Нежелательные явления (НЯ) определяется как любое неблагоприятное медицинское явление, возникшее у пациента, которому назначен фармацевтический препарат, и который необязательно имеет отношение к проводимому лечению. Следовательно, нежелательным явлением может быть любой неблагоприятный или непредусмотренный признак (включая изменение результата лабораторных исследований), симптом или заболевание, временно связанное с использованием медицинского средства, имеющее или не имеющее отношение к данному лекарственному средству.

Цель.

Изучить частоту побочных нежелательных явлений при применении новых препаратов в схеме лечения больных с Множественной Лекарственной Устойчивостью Туберкулеза (МЛУ ТБ) и оценить эффективность новых укороченных схем лечения.

Материал и методы исследования.

Новые укороченные схемы начали применять для лечения больных с МЛУ ТБ с сентября (Министерство Юстиции) и февраля (Министерство Здравоохранения) 2020 г., в двух учреждениях. Было выявлено 225 МЛУ случаев. Схемы лечения Bdq, Lzd, Lfx, Cfz, Cs были назначены 106 больным. Гендерный баланс: мужчины 58 (67,4%), женщины 28 (32,56%). 16 больных (15%) лечились ранее. Характеристика исследуемой популяции представлена на рисунке 1.

Почти у 67 (79.76%) больных наблюдался двусторонний процесс с полостями распада, а у 17 (20,24%) больных процесс без распада (рисунок 2).



Рисунок 1. Характеристики исследуемой популяции (региональная когорта) N = 106

Популяции исследования в разбивке по наличию полостей распада в легких



Популяции исследования в разбивке по наличию патологии в легких по результатам РГ



Рисунок 2. Исходные характеристики



Рисунок 3. НЯ и СНЯ, возникшие в поцессе лечения

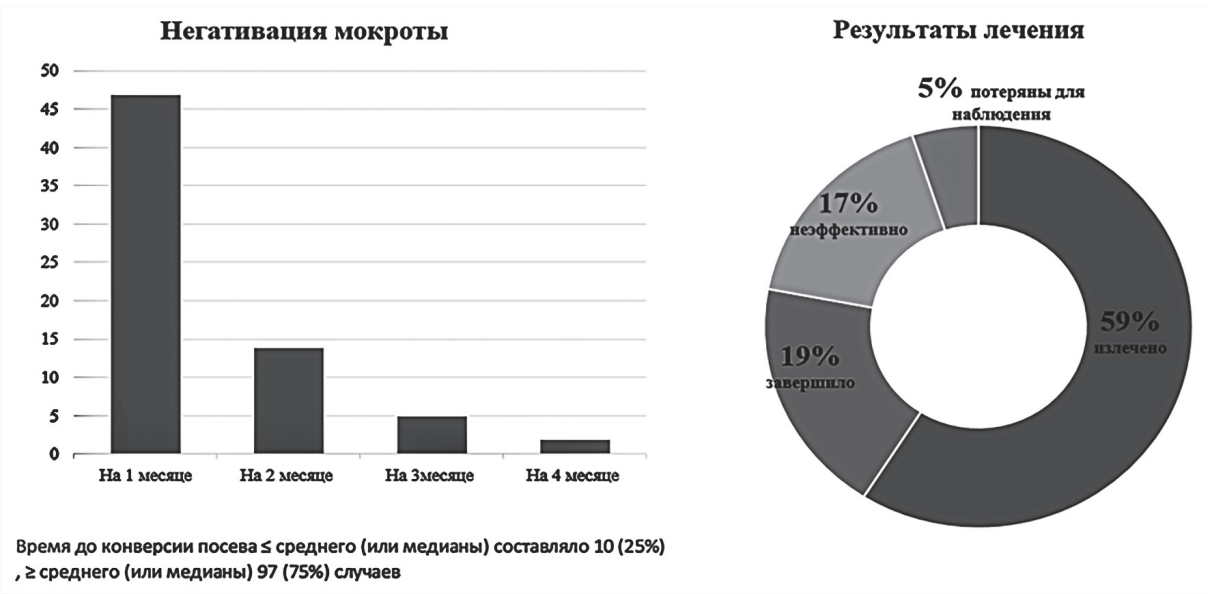


Рисунок 4. Эффективность лечения

Основным побочным нежелательным явлением (НЯ) бедаквилина является кардиотоксичность, которая проявляется в удлинении QT интервала и увеличении QTcF (коэффициент Фридеричи) рассчитываемый при помощи формулы Фридеричи. Кардиотоксичность бедаквилина сохраняется после его приёма еще 6 месяцев, т.е. обладает кумулятивностью. В связи с чем при применении в режимах лечения бедаквилина исходно проводится электрокардиографическое (ЭКГ) исследование. При мониторинге лечения с бедаквилином в первый месяц проводится ЭКГ исследование после 14 дней, до конца курса лечения ежемесячно, после окончания курса в течение 3 месяцев. Серьезные нежелательные явления (СНЯ) были выявлены у 3 пациентов. Гипокалемия, миелосупрессия и гипергликемия отмечалось соответственно у 1-го больного. Периферическая нейропатия (средней тяжести) отмечалась у 7 больных (рисунок 3).

Результаты.

Конверсия культуры наблюдались у 63 больного (75%), которые принимали в режимах лечения Bdq, Lzd, Lfx, Cfz, Cs 9 месяцев. Время до конверсии посева $\leq$ среднего (или медианы) составляло 10 (25%), $\geq$ среднего (или медианы) 97 (75%) случаев. У остальных 16 (18%) больных выделение микобактерий сохранялись и дополнительное выявление резистентности к основным препаратам дали обоснование для удлинения курса лечения. Выбыли 5 (%) больных, эти больные были выписаны за нарушения внутрибольничного режима и принимали препараты лишь от 28 дней до 2 месяцев (рисунок 4).

Удлинении QT интервала (0,48-0,51с) не отмечалась. Все продолжали курс с бедаквилином. Периферическая нейропатия (средней тяжести) имела место у 7 (8%) пациентов принимающих линезолид. Все больные (с легкой степенью тяжести нейропатии) продолжали курс с линезолидом. Этим больным до конца режима было назначена пиридоксин. Миелосупрессия отмечалась у 14 больных. У 10 из них была 1-я степень, у 3 больных - 2-я степень, только у 1 - 3-я степень миелосупрессии. Практически у всех получавших препарат клофазимин отмечалась темнокоричневый оттенок кожи. Исходы излечения и завершение курса составляло 63 (75%), неудача 16 (19%).

Заключение

Эффективность укороченных схем лечения больных МЛУ/ ТБ при включении в схему терапии новых противотуберкулезных препаратов – (Bdq, Lzd, Lfx, Cfz, Cs) оказалась достаточно высокой, побочные явления вовремя устранялись с помощью тщательного мониторинга. В более ранние сроки отмечались конверсия мокроты и закрытие полостей распада.

Литература

1. WHO. *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis*, 2011 update, WHO, 2011.
2. WHO. *Consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment*. 2019.
3. Ahmad N., et al. *Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: An individual patient data meta-analysis*. Lancet. 2018;392:821–834. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31644-1.
4. Van Deun, A., et al., *Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2010. 182(5): p. 684-692.
5. Trebucq A., et al. *Short-Course Regimen for Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Decade of Evidence*. J Clin Med. 2020 Jan; 9(1): 55. doi: 10.3390/jcm9010055
6. Kuaban, C., et al., *High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon*. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2015. 19(5): p. 517-524.
7. Piubello A, H.S., Souleymane MB, Boukary I, Morou S, Daouda M, et al., *High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses*. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. , 2014. 18(10): p. 1188–94.
8. Aung, K.J.M., et al., *Successful '9-month Bangladesh regimen' for multidrug resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients*. Int J Tuberc Lung Dis, 2014. 18(10): p. 1180-1187.
9. World Health Organization, WHO consolidated guidelines on tuberculosis. *Module 4: Treatment. Drug-resistant tuberculosis treatment*. 2020, World Health Organization: Geneva.
10. Rapid Communication: *Key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis*, WHO, 2019.
11. Nunn AJ et al. *A trial of a shorter regimen for rifampin-resistant tuberculosis*. N Engl J Med. 2019; 380: 1201-1213

CZU: 616.24-002.5+616-097

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.17>

MORTALITATEA BOLNAVILOR DE TUBERCULOZĂ PRIN BOLI ASOCIATE ȘI ALTE CAUZE

Aurelia USTIAN, dr. în șt. med., prof. consultant,**Vasile POPA**, dr. în șt. med.,**Alina MALIC**, dr. în șt. med.,**Adriana NIGULEANU**, dr. în șt. med.,**Igor IVANES**, doctorand

Departamentul Medicină Internă. Disciplina Pneumologie și alergologie.

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

e-mail: aurelia.ustian@usmf.md

Rezumat.

Scop. Studiarea mortalității bolnavilor de tuberculoză prin boli asociate și alte cauze.**Materiale și metode.** A fost efectuată o analiză comparativă, retrospectivă a 222 cazuri de deces prin tuberculoză, boli asociate și alte cauze în mun. Chișinău în două perioade de timp: perioada I (2001-2003) - 157 și perioada II (2018-2020) - 65 cazuri.**Rezultate.** În perioada II comparativ cu perioada I a avut loc o deplasare a vârstei spre 65+ (peste 1/3 cazuri); aproximativ 1/2 cazuri de decese au fost din cazurile de retratament; a predominat forma infiltrativă de tuberculoză; a crescut patologia oncologică; a scăzut numărul bolilor hepatice, au apărut cazuri de deces după ulcerul gastric perforant și COVID-19. În ambele perioade bolnavii au decedat și de alte cauze: În perioada I – septicemie – 2; accidente rutiere -15, înghet – 8 și suicide – 2 cazuri; În perioada II- peritonite -2, înec – 2, înghet – 2, supradozarea drogurilor- 2 și suicid – 1 caz.**Concluzie.** Cele mai frecvente boli asociate care au contribuit la decesul bolnavilor de tuberculoză au fost: patologia oncologică, bolile sistemului cardiac, ictusul cerebral.**Cuvinte cheie:** tuberculoza, deces, boli asociate.

Summary. Mortality of tuberculosis patients through associated diseases and other causes.

Purpose. Study of the mortality of tuberculosis patients by associated diseases and other causes.**Materials and methods.** A comparative, retrospective analysis of 222 cases of death due to tuberculosis, associated diseases and other causes in the municipality of Chisinau in two time periods was carried out: period I (2001-2003) - 157 and period II (2018-2020) - 65 cases.**Results.** In period II, compared to period I, there was a shift in age towards 65+ (over 1/3 of cases); approximately 1/2 cases of deaths were from retreatment cases; the infiltrative form of tuberculosis predominated; increased oncological pathology; the number of liver diseases has decreased, there have been cases of death after perforating gastric ulcer and COVID-19. In both periods, patients also died from other causes: In period I – septicemia – 2; road accidents -15, freezing - 8 and suicides - 2 cases; In period II- peritonitis -2, drowning - 2, frostbite - 2, drug overdose - 2 and suicide - 1 case.**Conclusion.** The most common associated diseases that contributed to the death of tuberculosis patients were: oncological pathology, diseases of the cardiac system, cerebral stroke.**Keywords:** tuberculosis, death, associated diseases.

Резюме. Смертность больных туберкулезом от сопутствующих заболеваний и других причин.

Цель. Изучение смертности больных туберкулезом от сопутствующих заболеваний и других причин.**Материалы и методы.** Был проведен сравнительный, ретроспективный анализ 222 случаев смерти от туберкулеза, сопутствующих заболеваний и других причин в муниципии Кишинэу за два временных периода: период I (2001-2003 гг.) - 157 и период II (2018-2020 гг.) - 65 случаев.**Полученные результаты.** Во II периоде по сравнению с I периодом произошло смещение возраста в сторону 65+ (более 1/3 случаев); примерно 1/2 случаев смерти были повторно лечены; преобладала инфильтративная форма туберкулеза; отмечалось учащение онкологической патологии; уменьшение количества заболеваний печени, были случаи летального исхода после прободной язвы желудка и COVID-19. В оба периода больные умерли и от других причин: в I период – от септицемии – 2; дорожно-транспортные происшествия – 15, обморожение – 8 и самоубийства – 2 случая; Во II периоде – перитонит – 2, утопление - 2, обморожение – 2, передозировка наркотиками – 2 и суицид – 1 случай.**Заключение.** Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями, способствовавшими смерти больных туберкулезом, были: онкологическая патология, заболевания сердечно-сосудистой системы, инсульт.**Ключевые слова:** туберкулез, смерть, сопутствующие заболевания.

Introducere.

Mortalitatea datorată tuberculozei este unul dintre principalii indicatori utilizați pentru evaluarea situației epidemiologice și determinarea „poverii tuberculozei”. Tuberculoza este a 2-a boală infecțioasă care ucide după COVID-19. Potrivit Obiectivelor de Dezvoltare Durabilă a ONU și a strategiei “The End TB” către anul 2035 este prognozată reducerea incidenței cu 90 % și a mortalității 95 %, însă progresul în atingerea acestor obiective devine lent[1]. Pandemia COVID-19 a afectat serios succesele atinse în lupta cu această boală în toată lumea, pentru prima dată în ultimii 10 ani indicatorul mortalității de tuberculoză a crescut [2].

Situația epidemiologică actuală în tuberculoză permite prognozarea unei noi ascensiuni al endemiei bolii din cauza extinderii cazurilor de coinfecție HIV și a creșterii ponderii tuberculozei rezistente, care contribuie la o mortalitate înaltă a bolnavilor de tuberculoză [3,4].

Bolile cronice netransmisibile au un rol din ce în ce mai important și interacționează în mod negativ cu prevalența tuberculozei, provocând vulnerabilitatea bolii de bază.

Tuberculoza se asociază cu diferite boli non-comunicabile, care complică tratamentul și rezultatele acestuia.

În fiecare an în lume de boli neinfecțioase mor 40 mil. oameni, sau 70 % din toate decesele. Patru boli neinfecțioase prezintă povară pentru sistemul medical și constituie în jur de 81 % - bolile sistemului cardiac, bolile cronice ale aparatului respirator, cancerul și diabetul zaharat [5,6].

Factorii importanți în menținerea mortalității la bolnavii de tuberculoză în 15 % sunt comorbiditățile, care contribuie la reactivarea bolii. Printre ele sunt diabetul zaharat, ulcerul stomacal, bolile cronice ale aparatului respirator. Diabetul zaharat crește riscul de dezvoltare a tuberculozei de 2-3 ori, iar numărul pacienților este în continuă creștere. Preparatele antituberculoase au acțiune negativă asupra aparatului digestiv, ceea ce contribuie la acutizarea ulcerului stomacal. Bolile cronice ale aparatului respirator provoacă modificări fibrotice la nivelul parenhimului pulmonar, ceea ce diminuează pătrunderea preparatelor antituberculoase și cauzează o evoluție negativă cu pronostic nefavorabil [7,8,9].

Numărul deceselor bolnavilor de tuberculoză provocate de alte cauze constituie 21,6%, aceasta se datorează faptului că printre cazurile de tuberculoză predomină persoanele social dezadaptate. Tuberculoza și bolile asociate agravează evoluția ambelor boli, apare o nouă “stare” care este greu supusă tratamentului [10].

Multimorbiditățile, fiind cauza decesului bolnavului de tuberculoză sunt mai puțin elucidate în literatură

Scopul cercetării.

Studierea mortalității bolnavilor de tuberculoză prin boli asociate și alte cauze.

Materiale și metode.

A fost efectuată o analiză comparativă, retrospectivă a 222 cazuri de deces prin tuberculoză, boli asociate și alte cauze în mun. Chișinău în 2 perioade de timp: perioada I (2001-2003) - 157 și perioada II (2018-2020) - 65 cazuri. Materialul primar al studiuului a fost colectat din fișele de observație clinică a bolnavilor decedați, datele din Sistemul Informațional de Monitorizare și Evaluare a Tuberculozei (SIME-TB), registrele statistice ale IMPS Spitalului Clinic Municipal de Ftiziopneumologie și fișele medicale de ambulatoriu conform chestionarului elaborat.

Rezultate.

Repartizarea bolnavilor decedați după sex a fost următoarea: în perioada I bărbați -121, femei -36, raportul B/F - 3,4; În perioada II bărbați – 49, femei – 16, raportul B/F-3,1.

Tabelul 1.

Distribuirea pacienților conform vârstei.

Vârsta	Perioada I. (157)		Perioada II. (65)	
	N	%	N	%
<25	7	4,5	-	-
25-34	17	10,8	8	12,3
35-44	41	26,1	5	7,7
45-54	36	22,9	18	27,7
55-64	33	21,0	12	18,5
65+	23	14,7	22	33,8

Distribuirea bolnavilor decedați conform vârstei (Tab.1): până la 25 de ani în perioada a II-a nu au fost înregistrate cazuri deces. În perioada I fiecare al 4-lea bolnav a decedat în vârstă tânără între 35-44 ani. Majoritatea bolnavilor în ambele perioade au decedat în vârstă cuprinsă între 45-64, în perioada II, fiecare al 3-lea bolnav a decedat în vârstă 65+.

Tabelul 2.

Distribuirea pacienților conform statutului socio-economic.

Statutul social	Perioada I (157)		Perioada II (65)	
	N	%	N	%
Angajat	35	22,3	14	21,5
Neangajat	50	31,8	16	24,6
Invalid	42	26,8	18	27,6
Pensionar	30	19,1	17	26,1

Doar fiecare al 5-lea bolnav (Tab.2) în ambele perioade a fost angajat în câmpul muncii. Peste ½ din numărul total de decese în ambele perioade au avut statutul de invalid și pensionar.

Tabelul 3.

Distribuirea pacienților conform categoriei de caz.

Tipul de caz	Perioada I. (157)		Perioada II. (65)	
	N	%	N	%
Caz Nou	129	82,2	37	56,9
Recidive	19	12,1	20	30,8
Pierdut din supraveghere	-	-	6	9,2
Eșec	-	-	2	3,1
Transferat	9	5,7%	-	-

În perioada I (Tab.3) au predominat decesele din cazurile noi de tuberculoză (82,2%). În perioada II aproximativ ½ din bolnavii decedați au fost din cazurile de retratament (recidive, pierdut din supraveghere, eșec terapeutic).

Tabelul 4.

Distribuirea pacienților conform formelor clinico-radiologice.

Formele de tuberculoză	Perioada I (157)		Perioada II (65)	
	N	%	N	%
TB primară	2	1,3	-	-
Diseminată	13	8,3	4	6,2
Nodulară	2	1,3	-	-
Infiltrativă	115	73,2	61	93,8
Fibro-cavitară	8	5,1	-	-
TB Extrapulmonară	17	10,8	-	-

În perioada a II-a (Tab.4) se atestă o creștere a tuberculozei infiltrative, nu s-au înregistrat decese prin tuberculoza primară, nodulară, fibro-cavitară și extrapulmonară.

Tabelul 5.

Structura bolilor asociate

Boli asociate	Perioada I. (157)		Perioada II. (65)	
	N	%	N	%
Patologie oncologică	30	19,1	16	24,6
Sistemul cardio-vascular	35	22,3	11	16,9
Ictus cerebral	14	8,9	7	10,8
Bolile hepatice	28	17,8	4	6,2
Pneumonii	8	5,1	2	3,1
Alcoolismul cronic	8	5,1	4	6,2
Diabet zaharat	7	4,5	3	4,6
Ulcer perforant	-	-	5	7,6
Covid-19	-	-	2	3,1
Tromboembolia art.mezenteriale	-	-	2	3,1
Alte cauze	27	17,2	9	13,8

În perioada II comparativ cu perioada I se remarcă o creștere a patologiei oncologice (Tab.5), au scăzut numărul bolilor hepatice și a sistemului cardio-vascular, au rămas la același nivel ictusul cerebral, pneumoniile, alcoolismul cronic, diabetul zaharat și au apărut câteva cauze noi de deces- ulcerul perforant, Covid-19, tromboembolia art. mezenteriale.

În ambele perioade bolnavii au decedat și de alte cauze: În perioada I – septicemie – 2; accidente rutiere -15 , îngheț – 8 și suicide – 2 cazuri; În perioada II- peritonite -2, înec – 2, îngheț – 2, supradozarea drogurilor- 2 și suicid – 1 caz.

Tabelul 6.

Rezultatul examenului sputei la BAAR.

Microscopia	Perioada I (157)		Perioada II (65)	
	N	%	N	%
Pozitivă	60	38,2	21	32,3
Negativă	93	59,2	37	56,9
Neefectuată	4	2,5	7	6,2

Microscopia sputei a fost pozitivă la peste 1/3 din bolnavii decedați din ambele perioade (Tab.6). Nu s-a efectuat microscopia sputei la BAAR bolnavilor gravi.

Tabelul 7.

Rezultatul examenului bacteriologic.

Metoda culturală	Perioada I (157)		Perioada II (65)	
	N	%	N	%
Pozitiv	30	19,2	30	46,2
Negativ	91	57,9	28	43,1
Neexaminați	36	22,9	7	10,7

În perioada a II comparativ cu perioada I (Tab.7) au crescut semnificativ numărul cazurilor cu cultura sputei pozitivă, s-au micșorat cazurile cu rezultat negativ și neexaminați. Din totalul rezultatelor pozitive în perioada II, sensibile au fost – 18 (60%) și rezistente – 12 (40%).

Concluzii.

Studiul comparativ a decelor la bolnavii de tuberculoză, alte boli și cauze în două perioade de timp a scos la iveală următoarele: În perioada II 1/3 cazuri a predominat vârsta 65+; ¼ din bolnavii decedați nu au fost angajați în câmpul muncii; a scăzut numărul decedaților din cazuri noi și a crescut din retratament(recidive, pierdut din supraveghere, eșec terapeutic); au crescut cazurile de tuberculoză infiltrativă și nu s-au înregistrat formele primare de tuberculoză, nodulară și fibro-cavitară. Cele mai frecvente boli asociate care au contribuit la decesul bolnavilor de tuberculoză au fost: patologia oncologică, bolile sis-

temului cardiac, ictusul cerebral. Au rămas la acelaşi nivel: diabetul zaharat şi alcoolismul cronic. A scăzut numărul deceselor prin patologia hepatică şi prin alte cauze. Au apărut noi cauze de deces prin ulcer perforant şi COVID 19.

Bibliografie

1. Старшинова А., Довгалюк И., *Туберкулез в структуре коморбидной патологии у больных COVID-19*. Тихоокеанский медицинский журнал, 2021; 1:10–4.
2. Бородулина Е., Вдоушкина Е., Кузнецова А., Гладунова Е. *Особенности коморбидной патологии (ВИЧ/туберкулез) при летальных исходах. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия*, 2019; 4:70–78.
3. Magis-Escurra C., Carvalho A., Kritski A. et al. *Comorbidities. Tuberculosis (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society, 2018; pp. 276–290.
4. Aljadani A. *Tuberculosis mortality and associated factors at King Abdulaziz Medical City Hospital*. BMC Infectious Diseases. 2019; 19: 427.
5. Po-Tsang C., Nai-Cheng Y., Shih-Feng W., Kai-Jen T. *Mortality and related risk factors in the co-presentation of tuberculosis and type 2 diabetes mellitus: a population-based study*. Annals of Medicine, 2022; pp. 2470-2476.
6. Floe A., Hilberg O., Wejse C. et al. *Comorbidities, mortality and causes of death among patients with tuberculosis in Denmark 1998–2010: a nationwide, register based case-control study*. Thorax, 2018; 73: 70-77.
7. Popa V., Ustian A., Niguleanu A. et al. *Particularităţile decesului bolnavilor de tuberculoză din cauza maladiilor concomitente*. Sănătate Publică, Economie şi Management în Medicină, 2018; 1-2(75-76): 33-36. ISSN 1729-8687.
8. Tudor E., Iavorschi C., Boltnicova V. ş.a. *Comorbiditatea ca provocare în diagnosticul şi tratamentul tuberculozei*. Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe medicale. 2021; 69 (1): 224-228.
9. Шилова М. *Смертность населения и больных туберкулезом от туберкулеза и других причин и факторы, оказывающие влияние на ее уровень*. Инфекционные болезни, 2015; 1: 32-37.

CZU: 616.24-002.153-08(036)(478)

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.18>

DEPISTAREA BOLILOR BRONHOOBSTRUCTIVE CRONICE ÎN REPUBLICA MOLDOVA PRIN PRISMA RECOMANDĂRILOR GHIDURILOR INTERNAȚIONALE

Doina RUSU, dr. în șt. med., conf. univer.

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldova
Disciplina Pneumologie și Alergologie, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Chișinău, Republica Moldova
e-mail: doina.rusu.ifp@gmail.com

Rezumat.

Bolile bronhoobstructive cronice (BBOC) sunt o problemă importantă de sănătate publică. Conform datelor de literatură BBOC sunt subdiagnosticate, barierele fiind de natură medicală, psihologică, socială și economică. În scopul evidențierii barierelor și a factorilor facilitatori în depistarea bolilor bronhoobstructive cronice la nivelul asistenței medicale primare a fost realizat un studiu mixt calitativ-cantitativ, cu chestionarea a 1190 participanți în studiu și focus-grupuri cu medici. Fiecare al 4-lea pacient cu simptome respiratorii nu le relatează medicului de familie și fiecare al 2-lea simptomatic nu beneficiază de spirometrie. Barierele mai importante evidențiate în depistarea bolilor bronhoobstructive cronice sunt adresarea redusă după asistență medicală, subestimarea simptomelor respiratorii, deficitul de medici, suprasolicitarea profesională și deficitul dotării cu spirometre a instituțiilor medicale de asistență medicală primară.

Cuvinte cheie: boli bronhoobstructive cronice, ghid internațional, asistență medicală primară, bariere, depistare.

Summary. Detection of chronic bronchoobstructive diseases in the Republic of Moldova according the prism of the recommendations of international guidelines.

Chronic obstructive pulmonary disease is an important public health problem. According to literature data, chronic lung diseases are underdiagnosed and there are many medical, psychological, social and economic barriers. In order to highlight the barriers and facilitating factors for the detection of chronic obstructive pulmonary disease at the level of primary care, a mixed qualitative-quantitative study was carried out, with a survey of 1190 participants and focus groups with doctors. Every fourth patient with respiratory symptoms does not report them to the family doctor and every second symptomatic patient does not perform a spirometry test. The most important barriers are low addressability after medical assistance, underestimation of respiratory symptoms, lack of doctors, professional overload and low access to spirometry at the primary care level.

Keywords: chronic broncho-obstructive diseases, international guideline, primary medical care, barriers, detection.

Резюме. Выявление хронических бронхообструктивных заболеваний в Республике Молдова в свете международных рекомендаций.

Хроническая обструктивная болезнь легких является важной проблемой общественного здравоохранения. По данным литературы, хронические заболевания легких поздно диагностируются и для этого существует множество медицинских, психологических, социальных и экономических причин. Для анализа барьеров и факторов, способствующих скринингу хронической обструктивной болезни легких в учреждениях первичной медицинской помощи, было проведено исследование с опросом 1190 участников и с фокус-группами с врачами. Каждый четвертый пациент с респираторными симптомами не сообщает о них семейному врачу, а каждый второй пациент не обследован функциональным вентиляторным тестом. Наиболее важными барьерами являются низкая обращаемость для оказания медицинской помощи, недооценка респираторных симптомов, нехватка врачей, профессиональная загруженность и низкий доступ к спирометрии на уровне первичной медицины.

Ключевые слова: хронические бронхообструктивные заболевания, международное руководство, первичная медицинская помощь, барьеры, выявление.

Introducere.

Printre problemele majore de sănătate publică la nivel global sunt bolile cronice netransmisibile (BNT). Bolile bronhoobstructive cronice atribuite BNT sunt reprezentate în mare parte de astm și bronhopneumopatia cronică obstructivă. Prevalența globală a bolilor bron-

hoobstructive cronice (BBOC) a crescut semnificativ în ultimele decenii. Conform diferitor surse prevalența BBOC constituie 15% - 20% printre populația adultă din Europa, cu vârsta peste 40 ani. Indicii mortalității din BBOC sunt în creștere la vârsta după 45 ani și devin tot mai importanți odată cu avansarea stadiului bolii [1].

Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC) ocupă poziția a 3-a în mortalitatea de pe glob, fiind depășită de boala ischemică coronariană și neoplasme. În anul 2015 incidența BPOC la nivel mondial constituia 174 milioane, dintre care 3,2 milioane de persoane au murit din cauza BPOC, ceea ce reprezintă o creștere de 11,6% față de 1990 [1].

Astmul bronșic, la rândul său, are o prevalență de 5- 6% până la 10 % din populație, iar mortalitatea în astm constituie 2-4 cazuri la 100 000 populație în fiecare an.

Ghidurile actuale dedicate astmului și BPOC (GINA, GOLD) recomandă spirometria ca gold-standard pentru diagnosticarea bolilor bronhoobstructive cronice. Deși timp îndelungat au existat controverse despre fezabilitatea și cost-eficiența spirometriei ca și instrument de rutină la nivelul asistenței primare pentru identificarea în populația generală a bolnavilor cu BBOC, actualmente este recunoscut că implementarea spirometriei de calitate este intervenția esențială în diagnosticarea BBOC [2,3].

În întreaga lume există o subdiagnosticare a BBOC. Conform studiilor NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Study) peste 63% printre adulții cu funcția pulmonară scăzută nu au fost diagnosticați cu boli pulmonare (astm, bronșită cronică sau emfizem) în stadiile precoce ale bolii [4]. Diagnosticarea BBOC în stadii precoce este imperioasă, din perspectiva eficienței demonstrate în stadii mai precoce a intervențiilor terapeutice (tratamentul bronhodilatator) sincronizate cu măsurile de stopare a fumatului.

În Republica Moldova, în contextul consumului larg de tutun, de circa 25% printre populația adultă, se poate estima că prevalența BPOC să fie mare. Însă, conform datelor înregistrate, prevalența BBOC este sub 2%. Dacă am compara cu datele raportate în România, spre exemplu, doar pentru BPOC datele statistice din anul 2018 demonstrează că circa 8,3% dintre românii de peste 40 de ani suferă de această boală. Mortalitatea prin bolile respiratorii de asemenea este importantă și pentru țara noastră, acest grup de patologii fiind printre cele 4 cauze mai frecvente de decese [5].

Prin urmare, problema subdiagnosticării BBOC este comună și pentru țara noastră. În contextul acestor date ne-am propus să evaluăm aspectele locale ale subdiagnosticării patologiei respiratorii cronice și barierele existente.

Scopul lucrării: analiza barierelor și a factorilor facilitatori în depistarea bolilor bronhoobstructive cronice la nivelul asistenței medicale primare.

Material și metode.

În decembrie 2022 – aprilie 2023 a fost realizat un studiu transversal mixt, calitativ-cantitativ. În partea

cantitativă a studiului am aplicat chestionare, utilizate pentru evaluarea prevalenței simptomelor respiratorii în populație, bazate pe chestionarele aprobate pentru studiul ECRHS (European Community Respiratory Health Survey) III Short Screening Questionnaire și RHSQ (Respiratory Health Screening Questionnaire) [6,7].

Chestionarea a 1190 persoane adulte din cele 3 zone geografice din țară - Centru, Sud, Nord și din municipiul Chișinău, prin repartizarea anchetelor aleatoriu, într-o manieră proporțională, a fost realizată în centrele de asistență medicală primară, printre vizitatori, pacienți, aparținători. În rezultatul chestionării au fost selectați simptomaticii – cei care prezentau simptomocomplexul tuse, dispnee și/sau wheezing, expectorații, precum și alte simptome sugestive de boli respiratorii cronice și obstrucție bronșică (fig. 2).

În partea calitativă am explorat opiniile medicilor de familie și a pneumologilor despre depistarea BBOC, în focus grupuri.

Rezultate și discuții.

Persoanele chestionate (n=1190) au avut vârsta medie de $50,5 \pm 15,9$ ani (fig. 1), lotul fiind reprezentat aproape în mod egal de femei și bărbați: 624 (52%) femei și 566 (48%) bărbați (Yates chi-square 0,18; $p > 0,5$). Simptomocomplexul caracteristic unei BBOC – wheezing (simptomul tipic legat de obstrucția bronșică) asociat cu dispnee și/sau tuse cronică, expectorații matinale a fost identificat la 480 pacienți, suspecti de boli respiratorii bronhoobstructive cronice (fig. 3). Majoritatea pacienților aveau vârsta peste 41 ani. Aceste date sunt similare cu datele epidemiologice descrise în reviu publicat de Halbert RJ și colegii săi [8].

De respondenții simptomatici a fost relatat diagnosticul cunoscut de astm sau bronșită în 57% (276) cazuri, însă doar 1/3 au efectuat în ultimul an un test al ventilației pulmonare. Factorii de risc, și în special, expunerile au fost relatate de aproape 1/2 dintre pacienți. Tabagismul, un factor foarte important în etiologia BBOC, a fost relatat de 40% (470) dintre toți respondenții, iar printre cei simptomatici, practic fiecare al 2-lea a fost fumător – 47%. Fiecare al 3-lea fumător avea un stagiul de peste 10 ani, cu indicele fumătorului de peste 15 ani x pachet. Această rată importantă a tabagismului printre persoanele cu simptome cronice respiratorii, confirmată și pe cohorte mari, în studiile populaționale care au punctat tabagismul ca și cauză principală a bolii până la 90% dintre BPOC-iști [1, 4, 8]. Propriile observații confirmă lucrurile recunoscute de majoritatea cercetătorilor – pacienții cu BBOC sunt adulți peste 40 ani, fumători și care, de regulă, prezintă nu doar un simptom respirator.

Deasemenea, am constatat că 75% dintre cei care s-au adresat medicului au relatat despre tuse, disp-

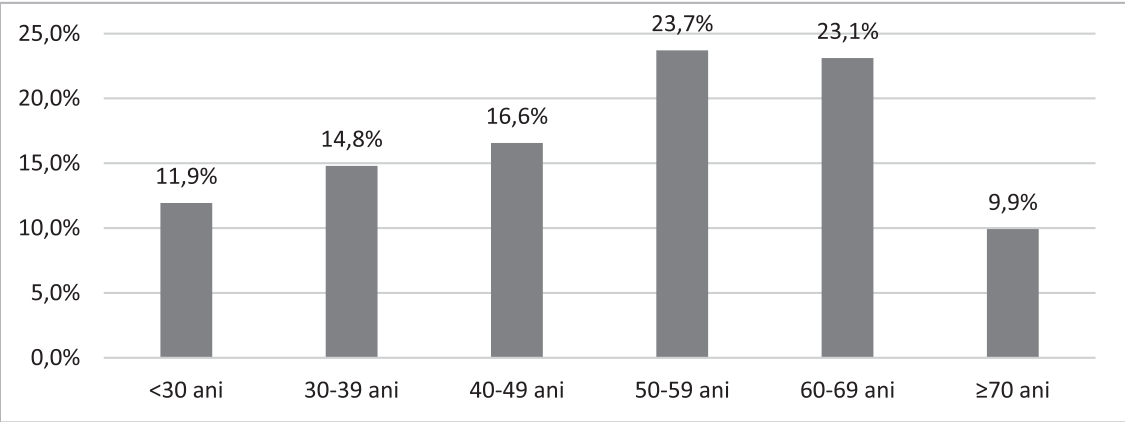


Figura 1. Repartizarea participanților în studiu după grupele de vârstă

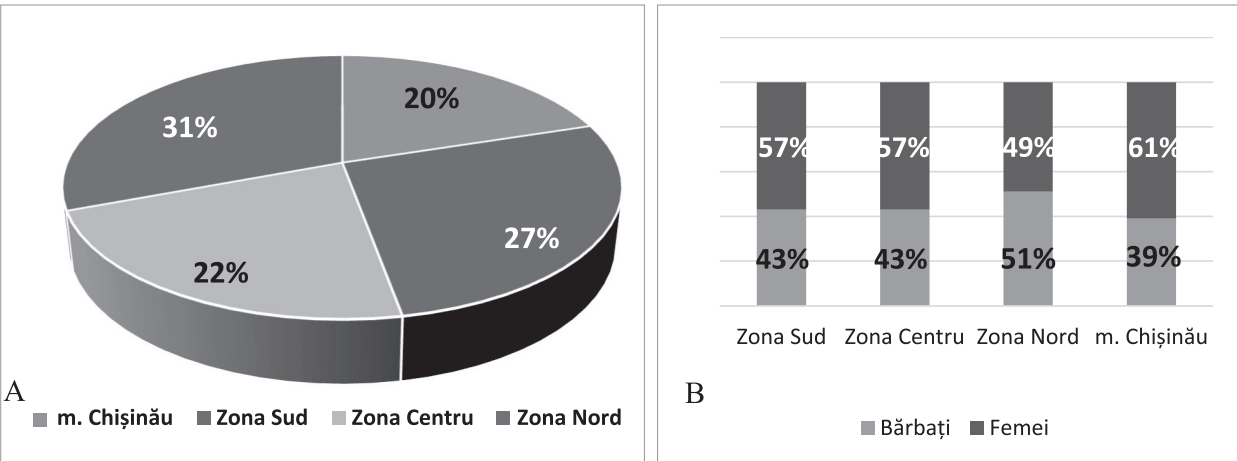


Figura 2. Repartizarea participanților în studiu conform criteriului geografic (A).
Structura loturilor din zonele geografice după gender (B)

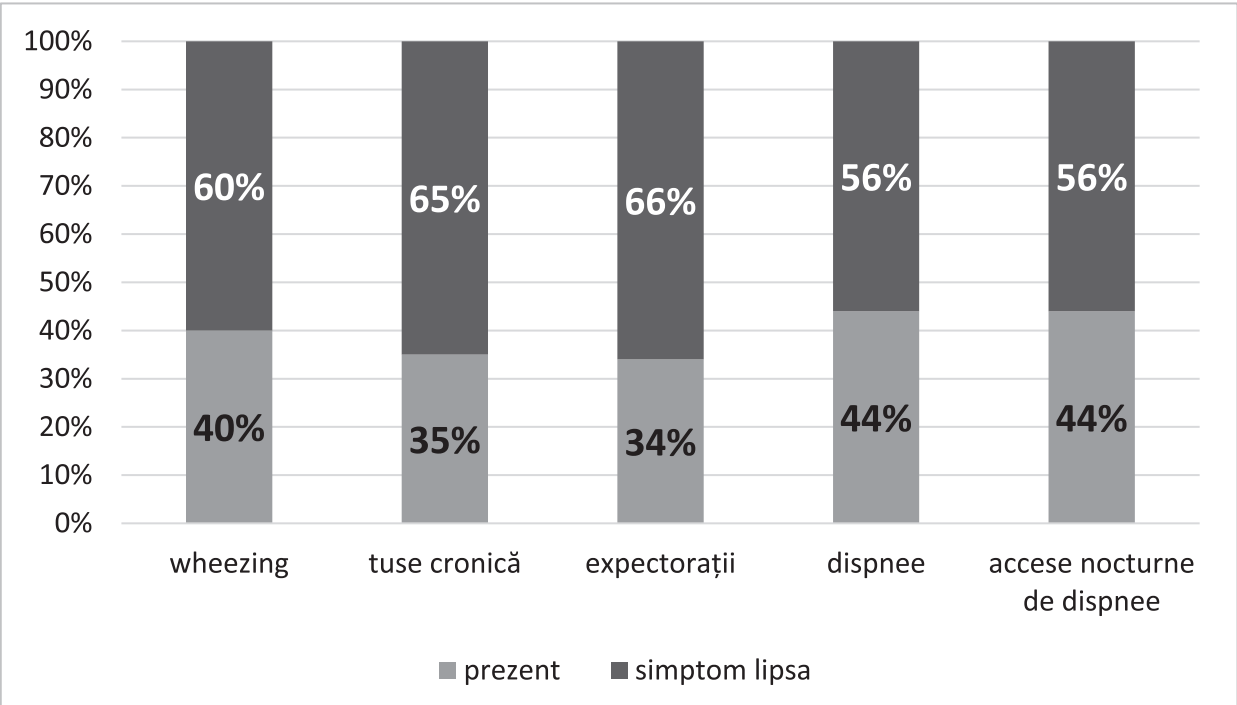


Figura 3. Simptomele prezentate de persoanele intervievate (n 1190 persoane)

nee și/sau respirație șuierătoare. Astfel, conchidem că fiecare al 4-lea simptomatic nu prezintă simptomele respiratorii medicului său. Printre cauzele acestui fenomen sunt disconsiderarea importanței tusei, fobia de un diagnostic „nefavorabil” – cancerul sau tuberculoza, precum și fenomenul de ezitare de recunoaștere a tabagismului. Îngrijorarea de o eventuală stigmatizare a fost semnalată mai des de femeile fumătoare, care evită să se prezinte cu simptomatologia respiratorie la medic.

Barierile de diagnosticare al BBOC, din punctul de vedere al medicilor, pot fi generalizate în: *legate de pacienți* (adresarea redusă după asistență medicală, subestimarea simptomelor, încrederea redusă în medicina de familie, multitudinea de probleme social-economice și psihologice, cu care se confruntă pacienții) și de sistemul medical (lipsa continuității managementului clinic între medic de familie – medic specialist, deficitul de medici, suprasolicitarea cu liste mari de pacienți, timpul redus preconizat unei consultații, numărul mare de pacienți polimorbizi).

De specialiști au fost propuse câteva direcții de facilitare a depistării BBOC: optimizarea accesului la asistență specializată și testare funcțională respiratorie, screeningul bolilor respiratorii obstructive în populația adultă; instruirea continuă a personalului medical și optimizarea interacțiunii medicinei de familie cu asistența medicală specializată; educarea și sensibilizarea populației despre bolile respiratorii cronice, sensibilizarea despre pericolele și dezavantajele întârzierii diagnosticului bolilor respiratorii cronice, încurajarea stopării fumatului și oferirea suportului în sistarea fumatului; reducerea stigmei pacientului respirator, inclusiv prin informare în masă despre cauze și simptome ale bolilor cronice respiratorii, reducerea stigmei pacientului respirator, inclusiv prin măsuri de informare în masă despre cauzele celor mai frecvente simptome respiratorii;

Concluzii

Barierile în diagnosticarea astmului și bronhopneumopatiei cronice obstructive identificate în multi-

plele studii internaționale sunt comune și pentru sistemul medical din țara noastră. Fiecare al doilea pacient care se prezintă la medicul de familie cu simptome respiratorii cronice nu beneficiază de testarea funcției ventilației pulmonare. Cele mai frecvente bariere în diagnosticarea BBOC sunt subestimarea simptomelor respiratorii, comunicarea insuficientă cu personalul medical și adresabilitatea redusă după asistență medicală în afara exacerbărilor. Subdiagnosticarea bolilor bronhoobstructive cronice la nivelul asistenței medicale primare este determinată de accesul redus la spirometrie, deficitul de medici și suprasolicitarea profesională.

Bibliografie

1. GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet. Respir. Med.*, 2020;8:585–596.
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Disponibil: <https://ginasthma.org/>
3. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Disponibil: <http://goldcopd.org>
4. Tillet T, Dillon C, Paulose-Ram R, et al. *Estimating the U.S. prevalence of chronic obstructive pulmonary disease using pre- and post-bronchodilator spirometry: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2010*. *Respir. Res.*, 2013; 14:103.
5. Anuarul statistic al sistemului de sănătate din Moldova, anii 2013-2022.
6. Price DB, Tinkelman DG, Nordyke RJ, et al. *Scoring system and clinical application of COPD diagnostic questionnaires*. *Chest*, 2006;129(6):1531-1539.
7. European Community Respiratory Health Survey ECRHS III Short Screening Questionnaire. Disponibil: <https://www.ecrhs.org/questionnaires-and-protocols>
8. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, et al. *Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis*. *Eur. Respir. J.*, 2006; 28: 523–532.

УДК: 616-002.4.43:616.25-003.219

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.19>

НАШ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С БУЛЛЕЗНОЙ ДИСТРОФИЕЙ ОСЛОЖНЕННЫХ ПНЕВМОТОРАКСОМ

Рафик КЕРИМОВ, канд. мед. наук,**Фуад МАМЕДОВ**, канд. мед. наук,**Барат БАЙРАМОВ**

НИИ Легочных Заболеваний МЗ Азербайджанской Республики,

г. Баку, Азербайджан

e-mail: konul_macnun@mail.ru

Резюме.

Буллезная эмфизема легкого – это локальные изменения легочной ткани, характеризующиеся деструкцией альвеолярных перегородок и формированием воздушных кист диаметром более 0,5 см (булл), стенки которых выстланы альвеолярным эпителием (при плотности легочной ткани ниже -860 НУ). Целью исследования было определение эффективной тактики и выбор рационального вида хирургического вмешательства при спонтанном пневмотораксе, при котором путем дренирования не удалось полностью расправить легкое. Было выявлено, что мужчины болеют в 5-10 раз чаще женщин и преимущественно у пациентов с бронхолегочными заболеваниями. Путем дренирования плевральной полости только у 273 (66,3%) удалось полностью расправить легкое в течении 7-10 дней, у 16 (3,9%) пациентов в течении 11-30 дней, а 123 (29,9%) пришлось выполнить хирургическую операцию для полного расправления легкого.

Ключевые слова: буллезная дистрофия легких, хирургическое лечение, осложнения, спонтанный пневмоторакс.

Summary. Our experience in treating patients with bullous dystrophy complicated by pneumothorax.

Bullous emphysema of the lung is a local alteration of lung tissue characterized by the destruction of alveolar septa and the formation of air cysts with a diameter of more than 0.5 cm (bullae), the walls of which are lined with alveolar epithelium (with lung tissue density below -860 HU). The aim of the study was to determine effective tactics and select a rational type of surgical intervention in cases of spontaneous pneumothorax where complete lung re-expansion was not achieved through drainage. It was found that men are affected 5-10 times more often than women, predominantly among patients with bronchopulmonary diseases. By draining the pleural cavity, complete lung re-expansion was achieved within 7-10 days in 273 patients (66.3%), within 11-30 days in 16 patients (3.9%), while 123 patients (29.9%) required surgical intervention for full lung re-expansion.

Keywords: bullous lung disease, surgical treatment, complication, spontaneous pneumothorax.

Rezumat. Experiența proprie în tratarea pacienților cu distrofie buloasă complicată de pneumotorax

Emfizemul bulos al plămânului este o modificare locală a țesutului pulmonar, caracterizată prin distrugerea septurilor alveolare și formarea de chisturi de aer cu un diametru mai mare de 0,5 cm (bule), ai căror pereți sunt căptușiți cu epiteliu alveolar (cu o densitate a țesutului pulmonar sub -860 HU). Scopul studiului a fost de a determina tactici eficiente și de a selecta un tip rațional de intervenție chirurgicală pentru pneumotoraxul spontan, în care drenajul nu a reușit să extindă complet plămânul. S-a constatat că bărbații se îmbolnăvesc de 5-10 ori mai des decât femeile și în special la pacienții cu boli bronhopulmonare. Prin drenarea cavității pleurale, doar în 273 (66,3%) cazuri s-a extins complet plămânul în 7-10 zile, la 16 (3,9%) pacienți în 11-30 de zile, iar 123 (29,9%) au fost supuși unei intervenții chirurgicale pentru a se extinde complet plămânul.

Cuvinte cheie: distrofie pulmonară buloasă, tratament chirurgical, complicații, pneumotorax spontan.

Введение.

В литературе буллезную эмфизему легких встречается под названиями «буллезная болезнь», «буллезное легкое», «ложная альвеолярная киста», «синдром исчезающего легкого». Существуют теории, объясняющих генез буллезной болезни (механическая, сосудистая, инфекционная, обструктивная, генетическая, ферментатив-

ная). Инфекционная теория связана с вирусными инфекциями дыхательных путей вследствие обструктивного бронхоолита, сопровождающегося перерастяжением участков легкого. Теория о генетической обусловленности буллезной эмфиземы легких. Описаны семьи, в которых данное заболевание прослеживалось у представителей нескольких поколений [1, 3, 4].

Буллы могут иметь либо врожденное, либо приобретенное происхождение. Врожденные буллы формируются при дефиците ингибитора эластазы α_1 -антитрипсина, следствием чего является ферментативное разрушение легочной ткани. Часто отмечается при синдроме Марфана, синдроме Элерса –Данлоса и других формах соединительнотканной дисплазии.

Приобретенные буллы в большинстве случаев развиваются на фоне имеющихся эмфизематозных изменений легких и пневмосклероза. Высокий риск легочной эмфиземы среди пациентов, страдающих обструктивными патологиями бронхов и легких, часто выявляется после 60 лет. Буллезная эмфизема служит причиной спонтанного пневмоторакса в 70–80% случаев. У 90% больных буллезной эмфиземой легких в анамнезе прослеживается длительный стаж курения (10–20 лет при ежедневном выкуривании более пачки сигарет). Даже пассивное курение повышает вероятность развития буллезной болезни на 10–43%. Также факторами риска выступают загрязнение воздуха дымовыми газами, летучими химическими соединениями и пр.; частые респираторные заболевания, гиперреактивность бронхов, нарушения иммунного статуса, мужской пол и пр. Процесс формирования булл проходит две последовательные стадии. На первом этапе бронхообструкция, ограниченные рубцово-склеротические процессы и плевральные сращения создают клапанный механизм, повышающий давление в мелких бронхах и способствующий образованию воздушных пузырей с сохранением межальвеолярных перегородок. На второй стадии происходит прогрессирующее растяжение воздушных полостей. При дефиците α_1 -антитрипсина повышается активность нейтрофильной эластазы, вызывающей расщепление эластических волокон и деструкцию альвеолярной ткани. Дальнейшее расширение воздушных полостей за счет механизма коллатерального дыхания ведет к экспираторному коллапсу бронхов. Площадь дыхательной поверхности сокращается, развивается дыхательная недостаточность [2, 4].

По отношению к паренхиме легкого различают буллы трех типов:

- 1 – буллы расположены экстрапаренхиматозно и связаны с легким посредством узкой ножки;
- 2 – буллы связаны с широким основанием;
- 3 – буллы расположены интрапаренхиматозно, в толще легочной ткани.

Также бывают солитарными и множественными, одно- и двусторонними, напряженными и ненапряженными. По распространенности в легком

дифференцируют локализованную (в пределах 1–2-х сегментов) и генерализованную (с поражением более 2-х сегментов) буллезную эмфизему. В зависимости от размера буллы могут быть мелкими (диаметром до 1 см), средними (1–5 см), крупными (5–10 см) и гигантскими (10–15 см в диаметре).

Буллы могут располагаться как в неизмененном легком, так и в легких, пораженных диффузной эмфиземой.

Осложнения буллезной болезни – рецидивирующий пневмоторакс, гидропневмоторакс, гемопневмоторакс, легочно-плевральный свищ, кровохарканье, эмфизема средостения, хроническая дыхательная недостаточность).

Пациенты часто имеют астеническую конституцию, вегетососудистые нарушения, искривление позвоночника, деформацию грудной клетки, гипотрофию мышц. Гигантские буллы сдавливая участки легкого вызывают нарушение функции дыхания. Мы рассмотрим наиболее частое осложнение буллезной болезни **рецидивирующий пневмоторакс**. Возникает чаще у мужчин 20–40 лет, с пониженным питанием. Механизм возникновения обусловлен повышением внутрилегочного давления в буллах вследствие физического напряжения, поднятия тяжестей, кашля, натуживания, приводящее к разрыву тонкой стенки воздушной полости с выходом воздуха в плевральную полость и развитием коллапса легкого. Возможно возникновение подкожной эмфиземы.

В современной торакальной хирургии есть много подходов к лечению буллезной эмфиземы легких, сильно развивается торакоскопический метод хирургии данной патологии, но не всегда удается видеоторакоскопически выполнить операцию, есть ситуации, когда установление точного диагноза, локализации процесса и лечебное пособие оказываются возможным только при торакотомии [56, 7, 8]. Распространенность патологического процесса, необходимость более тонкой тактильной манипуляции предполагают сохранение «открытых» методов оперативных вмешательств (торакотомия) как единственно приемлемых в самых сложных ситуациях. (Ликунев М.Ю. и соавт., 2001; Кочергаев О.В., 2002, 2006; Яблонский П.К. и соавт., 2005).

В данной статье мы хотим поделиться нашим опытом лечения пациентов с буллезной эмфиземой осложненных спонтанным одно или двусторонним пневмотораксом, которым не удавалось расправить легкое путем дренирования (одним или двумя толстыми дренажами подключенных к аппарату активной аспирации).

Цель.

Проанализировать результаты лечения пациентов с буллезной болезнью легких осложнившимся спонтанным пневмотораксом. Определение эффективной тактики и выбор рационального вида хирургического вмешательства у пациентов, которым путем дренирования не удалось расправить легкое.

Материал и методы.

В НИИ Легочных болезней МЗ Азербайджанской Республики, г.Баку за период с 2018 по 2022г. находилось на лечении 412 больных с диагнозом спонтанный пневмоторакс. Всем пациентам естественно первым этапом лечения выполнялось дренирование плевральной полости с подключением к аппарату активной аспирации. Из них традиционное хирургическое лечение в дальнейшем проводилось 123 (29.9%) больных. Все операции в нашем отделении проводились открытым путем – боковой торакотомии (передне- или задней в зависимости от локализации спаечного процесса на КТ ОГК) из мини-доступа (от 4 до 6см длиной). Проведен анализ результатов оказания помощи этим пациентам с буллезной болезнью легких осложненных спонтанным пневмотораксом как по возрастным (четыре группы от 18 до 70 лет), по половому признаку (мужчин 360 (87.4%), женщин 52 (12.6%)), по локализации, точнее стороне поражения (правостороннее 196 (47.6%), левостороннее 177 (43%) и двустороннее 39 (9.4%)), частоте рецидива пневмоторакса (однократно 235 (57%), двукратно 110 (26.7%) и три и более раз (16.3%) по локализации у оперированных больных (в одной доле 59 (48%), в нескольких долях 64 (52%)), методе операции (перевязка булл 67 (54.5%), перевязка булл с декортикацией плевры 56 (45.5%).

Результаты и обсуждение.

В нашей работе частота поражения спонтанным пневмотораксом у мужчин оказалась в 5-10 раз выше чем у женщин, вероятно это связано с более частым злоупотреблением курения (сигареты, кальян) и с профессиональной деятельностью (строители, мастера и работа на вредном производстве и во вредных условиях), а также с национальной особенностью (большинство пациентов не работали, а у занятых работа не связанная с физическим трудом или агрессивной средой работы).

В таблице 1 показаны поступивших в наш стационар с диагнозом спонтанный пневмоторакс, их частота и разделение по половому признаку.

Таблица 1.

Частота встречаемости и разделение по половому признаку пациентов с буллезной дистрофией

Частота рецидива пневмоторакса	Мужчины	Женщины	Всего
1 раз	214	21	235
2 раза	93	17	110
3 и более	53	14	67
Всего	360	52	412

В следующей таблице (таб. 2) отражается частота пневмоторакса в зависимости от возрастного критерия, где ясно прослеживается наибольшее поражение пациентов в возрасте от 18 до 40 лет.

Таблица 2.

Частота пневмоторакса в зависимости от возрастного критерия

Возраст	Мужчины	Женщины	Всего
18-25	132	26	158
26-40	108	15	123
41-60	75	7	82
61 и более	45	4	49
Итого	360	52	412

Следующий критерий разделения пациентов с пневмотораксом была сторона поражения, представлена в рисунке 1. Правосторонний пневмоторакс встречался чуть более чаще у 196 пациентов (47%) чем левосторонний у 177 (44%), и гораздо реже наблюдалось двустороннее поражение у 32 пациентов с буллезной болезнью (9%).

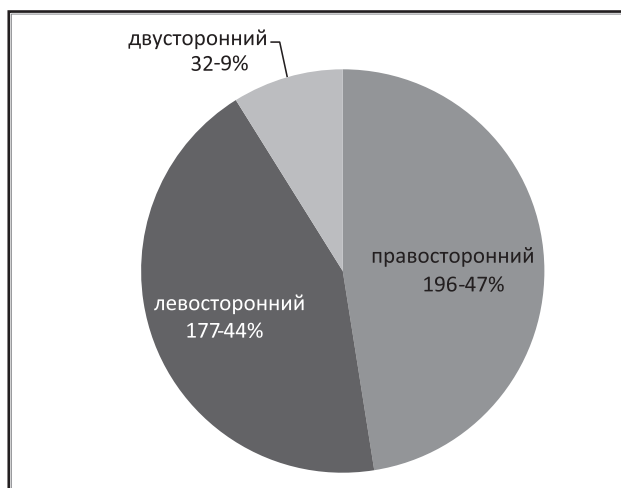


Рисунок 1. Локализация процесса

В нашей работе при исследовании результатов 412 пациентов с пневмотораксом оказалось, что в первые 7-10 дней легкое (или оба при двусторон-

нем поражении) полностью расправилось у большинства пациентов 273 (66.3%), у 16 больных (3.9%) полное расправление легкого произошло в срок от 11 до 30 суток, а 123 пациентам (29.9%) понадобилась хирургическая операция, что представлено на рисунке 2.



Рисунок 2. Сроки расправления легкого

В следующей таблице (таб. 3) приведены количество оперированных разделенные по возрастным группам и половому признаку.

Таблица 3.

Оперированные больные

Возраст	Мужчины	Женщины	Всего
18-25	47	6	53
26-40	32	5	37
41-60	15	4	19
Более 61	14	-	14
Итого	108	15	123

Критерий распределения оперированных пациентов с буллезной эмфиземой также было по распространению, точнее локализации булл в одной доле у 59 пациентов (39.9%) и в нескольких у 64 больных (60.1%).

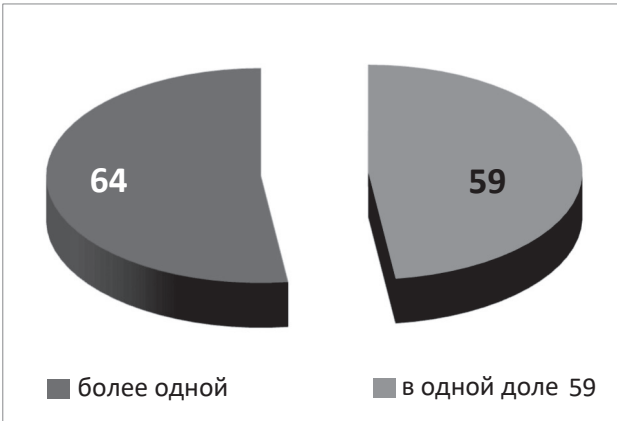


Рисунок 3. Распространенность булл

Чаще всего во время операции мы сталкивались со средними (от 1 до 5 см) у 28 пациентов и большими буллами (5-10 см) у 34 больных.

Буллы в зависимости от размеров

Буллезные изменения	Количество оперированных
Единичные мелкие буллы	14
Множественные единичные	21
Мелкие в виде виноградной лозы	26
Средние единичные и множеств.	28
Большие единичные и множеств.	34
Итого	123

У всех 123 пациентов во время операции выявлены сильно выраженные плевральные сращения, спайки, которые вероятнее всего являлись основной причиной неполного расправления легочной ткани при дооперационном дренировании плевральной полости. После освобождения легочной ткани от спаечного процесса 67 (54.5%) пациентам выполнена перевязка булл (зажим накладывался на основание буллы, затем капроновой лигатурой у основания буллы перевязывались и той же лигатурой атравматической иглой прошивалась к периферии для предотвращения скольжения лигатуры), 56 (45.5%) больным на ряду с перевязкой и прошиванием булл выполнялась частичная декортикация плевры. Буллы размером от 1 до 5 см приходилось перевязывать циркулярной лигатурой. Если основание буллы широкое и есть угроза соскальзывания обычной циркулярной лигатуры, то накладывают прошивную лигатуру. Перевязка булл выполнена у всех – 123 (100%) больных. Плевротомия проводилась у 56 (45.5%) в целях профилактики рецидива спонтанного пневмоторакса.



Рисунок 4. Варианты оперативного вмешательства

При застарелом спонтанном пневмотораксе и с фиксированным спайками коллабированным легком в условиях стойкого аэростаза для расправления легкого было иногда достаточно выполнить пневмолиз пережиганием плевральных спаек.

Всем оперированным пациентам дренажи подключались по системе Бюлау. Полная герметичность наблюдалась в течении 1-3 суток. Все пациенты после операции выписаны на 7-10-е сутки. Рецидива пневмоторакса после операции в нашем исследовании не наблюдалось (наблюдение от 1 до 5 лет).

Выводы

У мужчин пневмоторакс встречается в 5-10 раз чаще 360 (87.4%) из 412 больных. Подавляющее большинство пациентов спонтанным пневмотораксом в возрасте 18-40 лет 281 (68.2%).

Путем дренирования плевральной полости только у 273 (66.3%) удалось полностью расправить легкое в течении 7-10 дней, у 16 (3.9%) пациентов в течении 11-30 дней, а 123 (29.9%) пришлось выполнить хирургическую операцию для полного расправления легкого.

Переязка и прошивание булл с частичной декортикацией плевры миниторакотомным боковым доступом удается достичь хороших результатов (полный герметизм легочной ткани в первые трое суток, отсутствие рецидивов пневмоторакса и соответственно выпиской на 7-10 сутки из стационара).

Литература

1. Горбунков С.Д., Черный С.М. и др. *Хирургическое лечение дыхательной недостаточности у пациентов молодого возраста с диффузной эмфиземой легких*. Вестник хирургии, 2012, №6, с.27-31.
2. Брискин Б.С. и др. *Дифференцированная хирургическая тактика при лечении буллезной эмфиземы легких, осложненной спонтанным пневмотораксом*. Материалы научно-практич. Конференции хирургов Северо-Запада России и XXIV конф. СПб 2001, с. 19-20.
3. Вишневский А.А., Пикунов М.Ю.. *Хирургическое лечение буллезной эмфиземы легких*. Российский медицинский журнал, 1997, №5, с.38-42.
4. Перельман М.И. *Лечении буллезной эмфиземы легких*, Хирургия 1986, №5, с.3-11.
5. Керимов Р.Б., Агаев Ф.Ф., Байрамов Б.Й. и др. *Эффективность хирургического метода лечения спонтанного пневмоторакса*. Материалы IV съезда ассоциации врачей экстренной медицинской помощи Узбекистана, Ташкент, 2018, с.48-49.
6. *Хроническая обструктивная болезнь легких*. Под ред. А.Г. Чучалина, Ат Атмосфера. Пульмонология и аллергология. Выпуск №2, том 45, 2012мосфера, 2011, с.568.
7. Паршин В.Д. и др. *Эндобронхиальный клапан при лечении больных с терминальной стадией эмфиземы легких*. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. Выпуск №2, том 45, 2012.
8. Козлов К.К., Гершкевич В.М., Коржук М.С., Ситникова В.М. *Хирургическое лечение хронической обструктивной болезни легких: буллэктомия или хирургическая редукция объема легких*. Расширенный пленум проблемной комиссии «Торакальная хирургия» Научного совета по хирургии РАМН «Новые технологии в торакальной хирургии», Тез. Докл. М.: Ярославль, 2009, с. 57-58.

CZU: 616.233-007.272-036.12:6161.131.008

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.20>

VASOCONSTRICTIȚIA PATOLOGICĂ A ARTEREI BRAHIALE ȘI VALOAREA EI APLICATIVĂ ÎN TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU BRONHOPNEUMOPATIE OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ

Constantin MARTÎNIUC, dr. hab. în șt. med., conf. cercet.,

Sergei PISARENCO, dr. hab. în șt. med., conf. univ.,

Iurie SIMIONICĂ, dr. în șt. med., conf. cercet.,

Larisa PROCOPIȘIN, dr. în șt. med., conf. cercet.

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

e-mail: kim612003@mail.ru

Rezumat.

Scopul. Studiarea reacțiilor patologice din partea arterei brahiale (AB) la cercetarea funcției endoteliale vasculare (FE) cu aplicarea probei cu hiperemia reactivă (HR) și valoarea lor aplicativă în tratamentul pacienților cu formele grave a BPOC.

Materiale și metode. Au fost examinați 60 bărbați, vârsta medie $47,7 \pm 5,11$ ani și durata maladiei $13,0 \pm 5,4$ ani, cu evoluție de gravitatea medie și gravă (conform criteriilor GOLD). Cercetarea neinvazivă a disfuncției endoteliale s-a efectuat cu utilizarea probei cu hiperemie activă, aplicând Duplex ultrasonor de rezoluție înaltă la aparatul „Logiq S8” („General Electric”, SUA) cu transductor liniar 8,0-10,0 MHz după metodă, propusă de David S. Celermajer []. Diametrul a. brahiale a fost măsurat inițial și imediat după decompresie. Disfuncția endotelială se considera atunci când indicele funcției endoteliale era sub 10%.

Rezultate. Analiza datelor dobândite a relevat scăderea considerabilă a FE: indice FE a fost $7,14 \pm 11,22\%$, cu variații între $-15,0\%$ și $29,4\%$. La 10 pacienți după probă cu HR a fost depistată reacția patologică din partea AB: în locul dilatării endoteliiu-dependente solicitate, s-a observat reacția spastică sau negativă (în limitele între 0% și $-15,0\%$). Paralel la toți 10 pacienți au fost vizualizate plăci aterosclerotice solitare și pare în a. carotide cu stenoză lumenului în limitele 20-40% fără orice manifestări clinice. Nivelul colesterolului total și LDL-colesterol au fost crescute: $7,5 \pm 2,0$ mm/l și $4,7 \pm 1,8$ mm/l respectiv. Nici la unul din 10 pacienți în urma tratamentului ulterior de 5 săptămâni cu *perindopril* (doza medie $2,9 \pm 1,5$ mg/zi) sau *valsartan* (doza medie $54,5 \pm 15,4$ mg/zi) nu a fost relevată scăderea semnificativă a presiunii sistolice și medii în artera pulmonară.

Concluzii. Reacțiile patologice din partea AB la estimarea FE cu aplicarea probei cu HR pot fi utilizate ca un criteriu eficacității tratamentului ulterior a hipertensiunii pulmonare cu prestarium sau valsartan și pronosticul supraviețuirii pacienților cu formele grave a BPOC.

Cuvinte cheie: bronhopneumopatie obstructivă cronică, funcția endotelială vasculară, hipertensiune pulmonară, valsartan, perindopril.

Summary. The pathological reactions of brachial artery during and their significance in treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease.

Background. The purpose of this study was to analyse the pathological reactions of brachial artery (BA) during test with reactive hyperemia (RH) for endothelial function (EF) estimation and their applicable significance in treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Material and methods. There were investigated 61 patients, mean age $47,7 \pm 5,11$ years with moderate to severe forms of COPD (by GOLD criterion). Endothelial dysfunction (ED) estimation was performed non-invasive, using probe with RH with brachycephalic arteries Duplex with high resolution 8,0-10,0 MHz („Logiq S8” „General Electric”, SUA) by David S. Celermajer proposed method. ED was considered when EF index was less than 10%.

Results. The analysis of obtained data revealed considerable decreasing of EF: mean EF index was $7,14 \pm 11,22\%$, between $-15,0\%$ and $29,4\%$. In 10 patients after RH test was noted pathological reaction of BA: instead of awaited endothelial-dependent BA dilatation, there were observed spastic and negative reactions (in limits between 0% and $-15,0\%$). In parallel there were visualized in a. carotis solitary and binary atherosclerotic plaques with 20-40% of vascular stenosis without any clinical manifestations. The levels of total cholesterol and LDL-C also were elevated: $7,5 \pm 2,0$ mm/l and $4,7 \pm 1,8$ mm/l, respectively. In all 10 patients with pathological BA reactions do not reduced mean and systolic pulmonary artery pressure after 5 weeks of treatment with *perindopril* (mean dose $2,9 \pm 1,5$ mg once daily) or *valsartan* (mean dose $54,5 \pm 15,4$ mg once daily).

Conclusions. Thus, BA pathological reaction during RH test for ED estimation may be used like a criterion predictor of efficacy of treatment with perindopril or valsartan and for prognosis of survival in patients with severe forms of COPD.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, endothelial function, pulmonary hypertension, perindopril, valsartan.

Резюме. Патологические реакции со стороны плечевой артерии и их роль в лечении больных ХОБЛ.

Цель. Патологические реакции со стороны плечевой артерии (ПА) и их роль в лечении больных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ.

Методы. В исследование были включены 60 мужчин в возрасте 40-68 лет (средний возраст $47,7 \pm 5,11$ года), с давностью заболевания 7-24 года (в среднем $13,0 \pm 5,4$ года), с среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ (согласно критериям Gold). Неинвазивное исследование ЭФ проводили с помощью ультразвука высокого разрешения на аппарате „Logiq S8” („General Electric”, США) линейным датчиком 8,0-10,0 MHz по стандартной методике проб с РГ, описанной David S. Celermajer. Одновременно было проведено исследование сонных артерий и липидограмма крови. Нормальной реакцией плечевой артерии принято считать её расширение на фоне РГ на 10% и более от исходного диаметра.

Результаты: Анализ полученных данных выявил существенное ухудшение показателей ЭФ: индексы ЭФ составили $7,14 \pm 11,22\%$, варьируя от $-15,0\%$ до $29,4\%$. У 10 пациентов после пробы с РГ была выявлена патологическая реакция со стороны ПА: вместо ожидаемой эндотелий-зависимой дилатации была отмечена спастическая и негативная реакция (в пределах 0% и $-15,0\%$). Параллельно были визуализированы одиночные и парные атеросклеротические бляшки в сонных артериях со стенозом просвета в пределах 20 - 40% без каких-либо клинических проявлений. Уровни общего холестерина и LDL- холестерина были повышены: $7,5 \pm 2,0$ mm/l и $4,7 \pm 1,8$ mm/l соответственно. У всех 10 пациентов с патологическими реакциями ПА после проведенного лечения периндоприлом (средняя доза $2,9 \pm 1,5$ мг/сут) и валсартаном (средняя доза $54,5 \pm 15,4$ мг/сут) в течении 5 недель не было отмечено достоверное снижение среднего и систолического давления в легочной артерии.

Выводы. Полученные данные позволяют предположить, что патологические реакции со стороны ПА при определении состояния ЭФ с использованием пробы с РГ могут считаться предиктором эффективности лечения периндоприлом и валсартаном легочной гипертензии у пациентов с среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь лёгких, эндотелиальная функция, легочная гипертензия, периндоприл, валсартан.

Introducere.

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este o maladie respiratorie incurabilă comună, care afectează milioane de oameni din întreaga lume cu rate semnificative de mortalitate și morbiditate. Principala cauză a acestei patologii este fumatul, deși alți factori pot contribui la dezvoltarea acesteia. Pacienții cu BPOC dezvoltă, de asemenea, adesea boli cardiovasculare, cum ar fi cardiopatia ischemică (CPI), care le poate agrava morbiditatea și mortalitatea. Pacienții cu BPOC și CPI prezintă un risc semnificativ mai crescut a dezvoltării disfuncției endoteliale (DE) vasculare, o afecțiune, în care mucoasa interioară a vaselor sanguine își pierde elasticitatea [1, 2, 3, 9].

Sub termenul „disfuncția endotelială” se înțelege o disbalanță a factorilor endoteliale, care regulează procesele de homeostază, proliferare și tonusul vascular. DE la momentul actual ocupă un loc primordial în patogenia hipertensiunilor pulmonare (HP) cum primare, atât și secundare. În cascad reacțiilor patologice, care duc spre instalarea HP, impactul hipoxemiei se realizează, în primul rând, prin acțiunea ultimei asupra stării structurale și funcționale a endotelului vaselor pulmonare mici și medii [4, 8].

Mecanisme de lansare a disfuncției endoteliale la HP a pacienților, care suferă de BPOC, necesită studii ulterioare, iar eficacitatea terapiei patogenetice a BPOC în prevenirea HP până la momentul actual nu sunt stabilite. Pacienți, care suferă de BPOC, în calitate din cei mai importanți provocatori a disfunc-

ției endoteliale vasculare sunt produsele de ardere a tutunului. Este demonstrată scăderea considerabilă a NO-sintazei la toți fumători [6, 7, 8].

La pacienții cu BPOC rigiditatea arterială are dependență strânsă de corelare cu disfuncția endotelială. Posibil, anume dezvoltarea rigidității arteriale și disfuncția endotelială este verigă de conexiune între afecțiunile cardiovasculare și BPOC. Modificările rigidității arteriale are nu numai valoarea pronostică, dar și are influența asupra abordărilor terapeutice în cadrul tratamentului afecțiunilor aparatului respirator [5, 8]. S-a constatat, că la etapele incipiente a BPOC are loc lezarea intimii vasculare pulmonare. După progresarea BPOC, în prezența hipoxiei alveolare severe, cu insuficiența eliminării de către endotelium vascular a factorilor de relaxare, se dezvoltă hipertrofia stratului muscular a peretelui vascular (sau remodelarea peretelui vascular). Estimarea disfuncției endoteliale reprezintă un domeniu major de cercetare în medicina respiratorie și cardiovasculară. Testul cu hiperemia reactivă (HR) este un test sensibil și eficient, utilizat pentru evaluarea funcției endoteliale vasculare. Cu toate acestea, reacțiile paradoxale, care pot apărea la unii pacienți la efectuarea testului cu HR, nu sunt încă pe deplin înțelese.

Prezintă un interes științific anumit cercetarea reacțiilor patologice din partea arterei brahiale (AB) la cercetarea funcției endoteliale (FE) vasculare cu aplicarea probei cu HR și estimarea valorii lor aplicative în tratamentul hipertensiunii pulmonare (HP) la pacienții cu formele grave a BPOC.

Scop. Studiarea reacțiilor patologice din partea arterei brahiale (AB) la cercetarea FE cu aplicarea probei cu HR și estimarea valorii lor aplicative în tratamentul HP la pacienții cu forme grave a BPOC.

Materiale și metode.

Au fost examinați 60 bărbați, vârsta medie $47,7 \pm 5,11$ ani și durata maladiei $13,0 \pm 5,4$ ani, cu evoluție de gravitate medie și gravă (conform criteriilor GOLD). Cercetarea neinvazivă a DE s-a efectuat cu utilizarea probei cu HR, aplicând Duplex ultrasonor de rezoluție înaltă la aparatul „Logiq S8” („General Electric”, SUA) cu transductor liniar 8,0-10,0 MHz după metodă, propusă de David S. Celermajer [3]. Diametrul a. brahiale a fost măsurat inițial și imediat după decompresie.

Disfuncția endotelială se considera atunci când indicele FE era sub 10%.

Rezultatele și discuți.

Analiza rezultatelor obținute a depistat scăderea considerabilă a FE vasculare la toți pacienții cu BPOC sever. Astfel indicii cumulativi ai disfuncției endoteliale, conform probei de hiperemie reactivă, au fost $3,66 \pm 10,84\%$ (cu variabilitatea de la valorile negative $-29,4\%$ până la valori normale a FE $-13,9\%$ și în paralel cu volumul sanguin pe secundă $736,5 \pm 226,32$ ml și grosimea complexului intima-media $0,55 \pm 0,045$ mm (Tab. 1). Presiunea sistolică (PSAP) și medie (PMAP) în artera pulmonară (AP) a fost $42,31 \pm 6,35$ și $27,11 \pm 5,12$ mm Hg, respectiv.



Figura 1. Estimarea grosimii intima-media (IMG): IMG este măsurată ca distanța între lumen-intima (linia galbenă) și media-adventitia (linia roză).

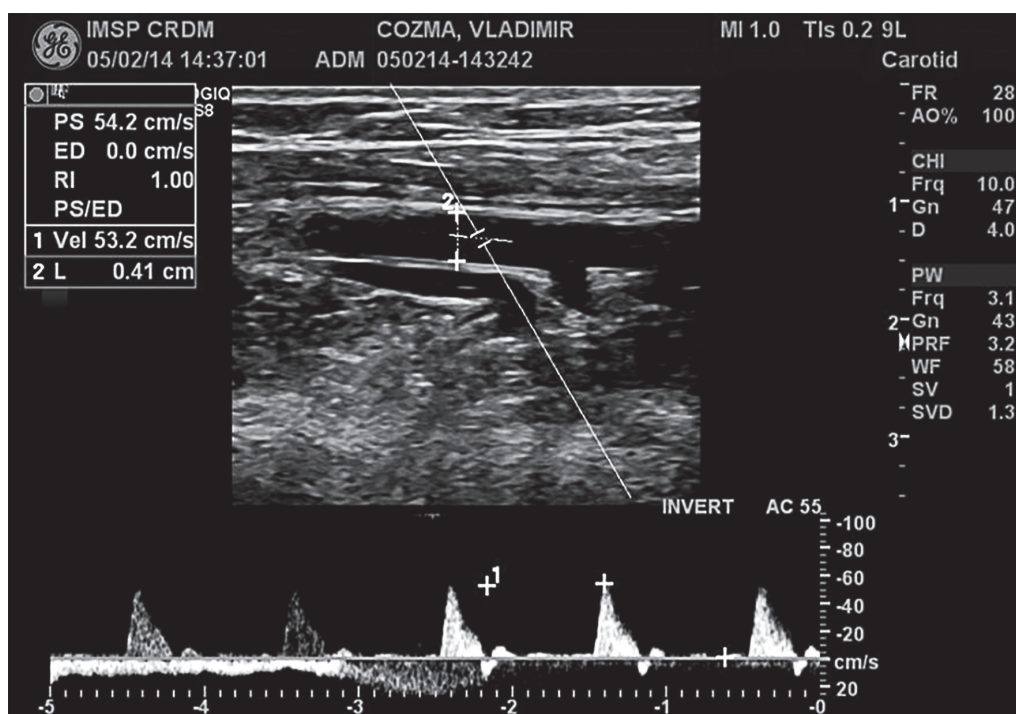


Figura 2. Estimarea non-invazivă a funcției endoteliale aplicând Duplex ultrasonor

Tabelul 1

Funcția endotelială vasculară la pacienții cu BPOC sever

Indicatori	Inițial	După tratament	p
Diametrul inițial al arterei brahiale, mm	4,24±0,82	4,22±0,72	0,770
Funcția endotelială vasculară, %	3,66±10,84	9,16±5,34	0,032
Grosimea complexului intimă medie, mm	0,55±0,045	0,54±0,036	0,164
F (volumul sanguin), ml/min	688,65±320,22	784,60±236,15	0,044

La 10 pacienți după 3 minute de constricție pe artera brahială reacția vasculară a fost paradoxal negativă (între **-12,4** și **0%**): în loc de dilatare vasculară după probă cu hiperemie reactivă s-a înregistrat reacția spastică a vasului cercetat, în pofida rezultatelor prognozate. La un bărbat cu BPOC cu evoluție foarte severă s-a constatat indice FE **-29,4** % (!) cu presiunea sistolică în artera pulmonară 50-54 mm Hg. Acest fenomen poate fi explicat prin faptul, că toți cei 10 pacienți aveau o evoluție gravă a maladiei de bază (BPOC), mai mult ca atât, la toți s-au depistat modificări aterosclerotice avansate ale vaselor periferice: placi aterosclerotice solitare și pare pe a. carotidă comună și/sau la bifurcația a. carotide cu semne de stenoză a lumenului vascular de circa 20-30%, dar în absența oricăror manifestări clinice (fig. 2). Acest fapt ne permite să constatăm, că în formele severe de BPOC evoluția arteriosclerozei și cardiopatiei ischemice (CPI) este mai accelerată, comparativ cu formele de evoluție moderată a maladiei.

Din lotul cercetat 30 pacienți au fost supuși tratamentului de 5 săptămâni cu *perindopril* (doza medie 2,9±1,5 mg/zi) pentru corecția hipertensiunii pulmonare.

Prezintă interes practic dinamica semnificativă a presiunii sistolice (PSAP) și medii (PMAP) în AP și a timpului de accelerare a fluxului pulmonar (TAFP) după tratamentul cu *perindopril* (P). După tratamentul cu P s-a constatat dinamica considerabilă a PSAP (-11,2 mmHg), PMAP (-4,6 mmHg) și a TAFP (+17,1 msec): PSAP s-a micșorat de la 44,8±5,82 mmHg inițial până la 33,7±4,54 mmHg ($p<0,05$) după tratament; PMAP s-a redus – de la 27,4±2,24 mmHg până la 22,0±1,78 ($p<0,05$), în paralel cu creșterea semnificativă a TAFP – 108,8±11,44 msec până la 125,9±10,70 msec ($p<0,05$).

La 6 pacienți, supuși tratamentului cu P, s-a observat reacțiile patologice din partea a.brahiale cu modificări aterosclerotice și stenozele susnumite (20-30%). Nivelul PSAP și PMAP practic a rămas la valorile inițiale: 45,5±3,72 mmHg vs 44,6±5,04 mmHg și 27,0±4,54 mmHg vs 26,8±2,34 ($p>0,05$), respectiv.

Paralel alți 30 pacienți cu BPOC au fost supuși tratamentului de 5 săptămâni cu *valsartan* (doza me-

die 54,5±15,4 mg/zi). Ca și în lotul pacienților, tratați cu P, s-a constatat dinamica pozitivă semnificativă a PSAP (-12,5 mmHg), PMAP (-5,0 mmHg) și a TAFP (+24,7 msec): PSAP s-a micșorat de la 42,31±6,35 mmHg inițial până la 37,14±5,95 mmHg ($p<0,05$) după tratament; PMAP s-a redus – de la 27,11±5,12 mmHg până la 27,11±5,12 ($p<0,0001$), în paralel cu creșterea semnificativă a TAFP – 102,09±13,44 msec până la 115,24±13,17 msec ($p<0,001$).

La 4 din 30 pacienți, supuși tratamentului cu *valsartan* (V), s-a observat reacțiile patologice din partea a. brahiale (vasoconstricție a AB) cu modificări aterosclerotice și stenozele susnumite (20-30%; la un pacient tânăr (34 ani) cu evoluție foarte gravă a BPOC – 40%) nu a fost relevată scăderea semnificativă a presiunii sistolice și medii în artera pulmonară.

La toți patru pacienți cercetați nu au fost relevată scăderea semnificativă a PSAP și PMAP:

46,0±4,22 mmHg vs 44,2±3,42 mmHg și 27,8±5,85 mmHg vs 26,9±3,40 mmHg, respectiv ($p>0,05$).

În concluzie, relația dintre BPOC și cardiopatie ischemică este complexă și are multiple tablouri. Pacienții cu ambele afecțiuni prezintă un risc mai crescut de evenimente cardiovasculare adverse și există multe dovezi, care sugerează, că disfuncția endotelială poate fi un factor de bază, care contribuie la instalarea și progresarea complicațiilor vasculare ireversibile. Testul cu hiperemia reactivă s-a dovedit a fi un instrument util pentru evaluarea disfuncției endoteliale vasculare la acești pacienți, dar reacțiile paradoxale, care au fost observate la unele persoane, evidențiază necesitatea de prudență atunci, când se interpretează rezultatele dobândite în urma investigațiilor efectuate. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a înțelege pe deplin mecanismele, care stau la baza acestor reacții vasculare și pentru a determina, dacă acestea reprezintă o formă mai severă sau atipică de disfuncție endotelială. În cele din urmă, o mai bună *interpretarea* a relațiilor dintre BPOC, CPI și disfuncția endotelială va fi esențială pentru a îmbunătăți rezultatele tratamentului pacienților și pentru a reduce povara complicațiilor cardiovasculare la această patologie.

Concluzii

În formele severe de BPOC evoluția arteriosclerozei și cardiopatiei ischemice este mai accelerată, comparativ cu formele de evoluție moderată a maladiei.

Reacțiile patologice din partea AB, anume gradul vasoconstricției, pot fi utilizate pentru pronosticul eficacității tratamentului ulterior a hipertensiunii pulmonare cu perindopril / valsartan și supraviețuirii pacienților cu evoluție gravă a BPOC.

Bibliografie

1. Hida, W., Tun, Y., Kikuchi, Y. *Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: recent advances in pathophysiology and management*. Respiration 2002; 7:3-13.
2. Galie, N., Torbicki, A., Barst, R. et al. Guidelines of diagnoses and treatment of pulmonary arterial hypertension. *European Heart Journal* 2004; 25:2243-2278.
3. Celermajer, DS., Sorensen, KE., Gooch, VM. *Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis*. Lancet 1992; 340:1111-1115.
4. Ceconi C, Fox K, Remme W, et al. *ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT*. Cardiovasc Res. 2007; 73:237-246.
5. Ferrari R, Guardigli G., Ceconi C. *Secondary prevention of CAD with ACE inhibitors: a struggle between life and death of the endothelium*. Cardiovasc Drug Ther. 2010; 24:331-339.
6. Morell N.W., Higham M., Phillips P.G. *Pilot study of Losartan for pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease*. Respiratory Research. 2005; 6:88.
7. Ferrari R. *Angiotensin-converting enzyme inhibition in cardiovascular disease: evidence with perindopril*. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2005; 3:15-29.8.
8. Budhiraja R, Tudor RM, Hassoun PM. *Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension*. Circulation, 2004, 109: 159-165.
9. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, Nour KR. *Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction*. Circulation. 2002; 106:653-658.

CZU: 616.23/.24-007.17-07-053.32

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.21>

EVALUAREA CLINICĂ A SEVERITĂȚII DISPLAZIEI BRONHOPULMONARE LA COPIII DIN NAȘTERILE PREMATURE

Svetlana ȘCIUCA^{1,2}, dr. hab. în șt. med., prof. univ., membru cor. AȘM,

Mariana CEAHLAU¹, doctorand, pediater,

Aliona COTOMAN^{1,2}, mediciană pneumolog,

Rodica SELEVESTRU^{1,2}, dr. în șt. med., conf. univ.

¹Clinica Pneumologie, Departamentul Pediatrie, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

²IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chisinau, Republica Moldova

e-mail: svetlana.sciuca@usmf.md

Rezumat.

Displazia bronhopulmonară (DBP) – boală pulmonară cronică, care evoluează cu sindrom bronhoobstructiv, semne de insuficiență respiratorie, pneumofibroza.

Scop. Evaluarea sindroamelor clinice respiratorii și gradului de severitate a displaziei bronhopulmonare la copiii născuți prematur.

Metode. Studiu analitic caz-control a inclus 41 copii cu DBP și 40 copii născuți prematur fără DBP, care au fost evaluați clinic.

Rezultate. Studiul a demonstrat, că saturația cu O₂ determinate prin pulsoximetrie la copiii prematuri cu DBP este redusă – 94,5±0,4%, comparativ cu saturația O₂ a copiilor născuți prematuri fără DBP (97,85±0,14%), care este semnificativ mai crescută (F stat = 66,7, T stat = 8,17, p<0,0001).

Copiii cu DBP de grad ușor prezintă tiraj intercostal în 22,2%: 95%CI 2,8-60, în DBP grad moderat – 52,6%: 95%CI 28,9-75,6 și în DBP grad sever toți copiii au avut tiraj toracic. În funcție de gradele de severitate copiii cu DBP de grad ușor prezintă tiraj intercostal în 22,2%, în DBP grad moderat – 73,7% și în DBP grad sever toți copiii au avut tiraj intercostal. Tirajul costal, care este un indicator al insuficienței respiratorii, a fost constatat la toți copiii prematuri cu DBP de grad sever, în 52,6%: 95%CI 28,9-75,6 prematurii cu DBP de grad moderat. Copiii prematuri cu DBP grad ușor nu prezentau tiraj costal la etapa confirmării diagnosticului ($\chi^2 = 15,3$; p<0,001).

Concluzii. Displazia bronhopulmonară la copiii născuți prematur conform studiului se manifestă prin semne de insuficiență respiratorie – respirație accelerată, tiraj intercostal și toracic, valori reduse ale saturației O₂. Severitatea semnelor de afectare respiratorie este într-o dependență de gradul displaziei bronhopulmonare, având o expresie clinică prin diferite forme ale tirajului toracic.

Cuvinte cheie: displazia bronhopulmonară, copii prematuri.

Summary. Clinical assessment of the severity of bronchopulmonary dysplasia in children born prematurely.

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) – chronic lung disease, which evolves with broncho-obstructive syndrome, signs of respiratory failure, pulmonary fibrosis.

Aim. Analytical case-control study included 41 children with BPD and 40 preterm children without BPD, who were clinically evaluated.

Methods. Evaluation of clinical respiratory syndromes and degree of severity of bronchopulmonary dysplasia in premature infants.

Results. The study demonstrated that the O₂ saturation determined by pulse oximetry in premature children with BPD is reduced - 94.5±0.4%, compared to the O₂ saturation of premature children without BPD (97.85±0.14%), which is significantly higher (F stat = 66.7, T stat = 8.17, p<0.0001).

Children with mild grade BPD present intercostal retractions in 22.2%: 95%CI 2.8-60, in moderate grade BPD – 52.6%: 95%CI 28.9-75.6 and in severe grade DBP all the children had chest retractions. Depending on the degrees of severity, children with mild BPD present intercostal retractions in 22.2%, in moderate BPD – 73.7% and in severe BPD all children had intercostal retractions. Costal retractions, which is an indicator of respiratory insufficiency, was found in all preterm infants with severe BPD, in 52.6%: 95%CI 28.9-75.6 preterm infants with moderate BPD. Premature children with mild BPD did not present costal retractions at the stage of diagnosis confirmation ($\chi^2 = 15.3$; p<0.001).

Conclusions. According to the study, bronchopulmonary dysplasia in children born prematurely is manifested by signs of respiratory insufficiency - accelerated breathing, intercostal and thoracic retractions, low values of O₂ saturation. The severity of signs of respiratory impairment is dependent on the degree of bronchopulmonary dysplasia, having a clinical expression through different forms of thoracic retractions.

Keywords: bronchopulmonary dysplasia, premature babies.

Резюме. Клиническая оценка тяжести бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей.

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) – хроническое заболевание легких, развивающееся на фоне бронхообструктивного синдрома, признаков дыхательной недостаточности, пневмофиброза.

Цель. Оценка клинических респираторных синдромов и степени тяжести бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей.

Методы. В данном исследовании был включен 41 ребенок с БЛД и 40 недоношенных детей без БЛД, которые проводилось клиническое обследование.

Результаты. Данное исследование показало, что сатурация O₂, определенная методом пульсоксиметрии, у недоношенных детей с БЛД снижена - $94,5 \pm 0,4\%$, по сравнению с сатурацией O₂ недоношенных детей без БЛД ($97,85 \pm 0,14\%$), которая достоверно выше ($F = 66,7$), $T = 8,17$, $p < 0,0001$).

У детей с БЛД легкой степени межреберный сквозняк наблюдается в 22,2%: 95%CI 2,8-60, при БЛД средней степени - 52,6%: 95%CI 28,9-75,6 и при тяжелой степени БЛД всем детям проводилась сортировка органов грудной клетки. В зависимости от степени тяжести у детей с легкой БЛД межреберный сквозняк наблюдался у 22,2%, при умеренной БЛД – у 73,7%, а при тяжелой БЛД межреберный сквозняк наблюдался у всех детей. Втяжение грудной клетки, которая является индикатором дыхательной недостаточности, была выявлена у всех недоношенных детей с тяжелым БЛД, у 52,6%: 95%CI 28,9-75,6 недоношенных детей с умеренным БЛД. У недоношенных детей с легкой степенью БЛД на этапе подтверждения диагноза втяжение грудной клетки не наблюдалось ($\chi^2 = 15,3$; $p < 0,001$).

Выводы. По данным исследования, бронхолегочная дисплазия у детей, родившихся недоношенными, проявляется признаками дыхательной недостаточности - учащенным дыханием, межреберным и втяжением грудной клетки, низкими значениями сатурации O₂. Выраженность признаков нарушения дыхания зависит от степени тяжести бронхолегочной дисплазии, которое клинически проявляется различными формами втяжения грудной клетки.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, недоношенные дети.

Introducere.

Displazia bronhopulmonară (DBP) este o afecțiune bronhopulmonară cu caracter cronic care se poate realiza evolutiv la copiii născuți prematur ce au realizat detresă respiratorie cu oxigenoterapie în perioada neonatală. Prezentarea clinică a DBP este dominată de semne bronhoobstructive cu caracter recurent, care se realizează din primele luni de viață prin insuficiență respiratorie, tulburări obstructive severe din afectarea bronșiolară și modificări imagistice pulmonare tipice (pneumofibroză, fibroatelectazii, pneumatocеле, hiperinflație pulmonară, reproducere alveolară afectată) [1, 2, 7, 10]. Nou-născuții cu grade de prematuritate severă în condițiile oxigenoterapiei prelungite dezvoltă frecvent simptomatologie respiratorie cu tuse și wheezing, spitalizări repetate din primii ani de viață pentru bronșiolite severe, pneumonii, care ar sugera formarea substratului patomorfologic al DBP.

Indicatorii epidemiologici ai DBP variază de la o țară la alta, precum și de la un mediu la altul. Astfel, DBP apare în 39% cazuri la copiii prematuri din Finlanda, iar numărul de cazuri raportate anual în Statele Unite variază între 10.000 și 12.000 [1, 10]. Potrivit relatărilor unor autori, frecvența cazurilor de DBP în rândul sugariilor născuți prematur cu greutate corporală foarte mică la naștere este de la 6,7% până la 49% [1, 2]. Conform diferitor surse bibliografice DBP variază între 6% și 70% în lotul copiilor născuți prematur [5]. Se menționează, că frecvența DBP la copii depinde de vârsta gestațională, greutatea corporală, tehnicile utilizate și durata suportului ventilator respirator. Studiile epidemiologice ale DBP au

demonstrat că incidența bolii este invers proporțională cu vârsta gestațională și greutatea la naștere. DBP apare cel mai frecvent la copiii născuți cu vârsta sub 32 de săptămâni de gestație. În SUA DBP are o frecvență de 35-67% printre sugarii cu o greutate de 501-750g la naștere și 1-3,6% la sugarii cu o greutate la naștere de 1251-1500 g [10]. În alte publicații se relatează, că peste 80% dintre copiii cu greutatea la naștere sub 800g, 29,7% dintre copiii cu greutatea la naștere 1001-1250g, 10% dintre copii născuți cu o greutate de peste 1251g dezvoltă ulterior DBP [2, 10]. Creșterea severității DBP a fost asociată cu scăderea vârstei gestaționale, sexul masculin.

Republica Moldova prin datele statistice departamentale ale Ministerului Sănătății pentru anul 2012 raportează 4,68% de nașteri premature de la 22 săptămâni de gestație, iar datele studiului internațional efectuat în 184 de țări relatează că în Republica Moldova rată nașterilor premature este în mediu 11.0% [11], iar ponderea DBP nu este cunoscută și impune efectuarea unor studii aprofundate în acest domeniul al pneumologiei pediatrice.

Bolile respiratorii severe pot evolua cu detresă respiratorie, când sunt activate mecanismele compensatorii pentru a menține o oxigenarea eficientă. Atunci, când mecanismele compensatorii nu mai pot menține la valori normale oxigenarea și ventilația, apare insuficiența respiratorie, hipoxemia. Recunoașterea rapidă și managementul eficient al detresei/insuficienței respiratorii reduc mortalitatea și morbiditatea acestor pacienți în consecință scade riscul de apariție a oboselii musculaturii respiratorii accesorii.

Copiii cu DBP cu caracteristicile de mai sus sunt născuți în hipoxie [4, 10].

Copiii cu DBP, conform caracteristicilor clinice ale definiției, prezintă o respirație dificilă, tahipnee, *wheezing*, tuse, bătăi ale aripioarelor nazale, tiraj intercostal sau costal, participarea mușchilor accesori în actul de respirație, tegumente palide, oboseală la supt, încetinire a dezvoltării fizice etc., iar frecvența respiratorie fiind un parametru de evaluare clinică de primă intenție a copilului cu probleme bronhopulmonare [3, 4, 7, 10].

În continuare sunt expuse rezultatele obținute în vederea stabilirii impactului caracteristicilor clinice asupra riscului de a dezvolta schimbări morfostructurale pulmonare din cadrul displaziei bronhopulmonare la copil.

Scop.

Evaluarea sindroamelor clinice respiratorii în relație cu gradul de severitate a displaziei bronhopulmonare la copiii născuți prematur.

Materiale și metode.

În realizarea scopului s-a efectuat un studiu analitic, caz-control. Studiul planificat a fost efectuat pe un eșantion reprezentativ de pacienți suspecți pentru displazie bronhopulmonară, divizați ulterior în 2 loturi: copiii care au dezvoltat DBP (50,6%: 95%CI 39,3-61,9) – lotul experimental și copiii fără DBP (49,4%: 95%CI 38,1-60,7) – lotul de comparație (lot martor). Vârsta medie a copiilor cu DBP este de $1,2 \pm 0,79$ ani cu variații de la 0,17 ani până la 2,8 ani, comparativ cu vârsta medie a copiilor fără DBP – $1,28 \pm 0,93$ ani (variații de 0,17 ani – 2,92 ani), $F \text{ stat}=0,048$, $T \text{ stat}=0,22$, $p>0,05$.

Pacienții au fost cercetați după un protocol unic, care include chestionarea și examinarea complexă cu informație din fișa medicală de ambulatoriu (F025/e), carnetul de dezvoltare a copilului (F112/e), fișa medicală a pacientului de staționar (F003/e) și a chestiona-

rului „*Chestionarul copilului cu DBP*”. Studiul clinic a inclus evaluarea datelor anamnestice, antecedentele personale, examenul clinic complex cu aprecierea gradelor de severitate a DBP conform PCN [8].

Copiii cu DBP au fost divizați în funcție de sex cu predominarea băieților (63,4%: 95%CI 46,9-77,9) comparativ cu fetele – 36,6%: 95%CI 22,1-53,1 și cu un raport egal în lotul copiilor fără DBP având raportul băieți:fete în 50%: 95%CI 33,8-66,2, respectiv $\chi^2 = 1,48$, $p>0,05$ (tab. 1).

Datele colectate în studiu au fost introduse în tabelul electronic prin intermediul programului Microsoft Office Excell 2007. Baza de date a materialului acumulat a fost procesat statistic operând tehnici electronice de evaluare computerizată a gradului de relaționare între parametrii de sănătate a celor două loturi de studiu, utilizând programele *Microsoft Excel*, *Epi Info* – 3,5 și *SPSS*.

Rezultate și discuții.

Evaluarea manifestărilor respiratorii este de o importanță marcată pentru determinarea severității DBP. Analiza indicatorilor frecvenței respiratorii a copiilor prematuri cu DBP în cadrul examenului clinic a constatat cifre de $45,54 \pm 1,6$ respirații în minut cu valori *minimum* de 25 în minut, *median* – 46 în minut, *maximum* – 68 în minut, *mode* – 56 în minut, comparativ cu frecvența respiratorie a copiilor prematuri care nu au realizat DBP, care este semnificativ mai redusă ($F \text{ stat} = 57,9$, $T \text{ stat} = 7,6$, $p<0,0001$) și egală cu $31,9 \pm 1,7$ respirații în minut (valori *minimum* de 20 în minut, *median* – 31 în minut, *maximum* – 36 în minut, *mode* – 30 în minut) (tab. 2).

Luând în considerație vârsta medie în lotul de copii cu DBP de $1,24 \pm 0,79$ ani, media frecvenței respiratorii de $45,54 \pm 1,6$ respirații/minut certifică o respirație accelerată pentru această vârstă, care este și un criteriu clinic al insuficienței respiratorii la etapa de confirmare a diagnosticului de DBP. Pentru lotul

Tabelul 1.

Repartizarea copiilor din studiu în funcție de sex

Lotul	Copiii cu DBP (n=41)			Copiii fără DBP (n=40)			χ^2 , p
	abs	%	95%CI	abs	%	95%CI	
Băieți	26	63,4	46,9-77,9	20	50	33,8-66,2	$\chi^2 = 1,48$, $p>0,05$
Fete	15	36,6	22,1-53,1	20	50	33,8-66,2	

Tabelul 2.

Frecvența respiratorie a copiilor din studiu

Lot de studiu	M	Std Dev	Minimum	Median	Maxim	Mode	p
Copii cu DBP (n=41)	45,54	10,33	25	46	68	56	F stat =57,9, T stat=7,6, $p<0,0001$
Copii fără DBP (n=40)	31,9	4,57	20	31	36	30	

Tabelul 3.

Saturația cu O₂ prin pulsoximetrie a copiilor cu displazie bronhopulmonară

Lot de studiu	<i>M</i>	<i>StdDev</i>	<i>Minimum</i>	<i>Median</i>	<i>Maxim</i>	<i>Mode</i>	<i>p</i>
Copii cu DBP (n=41)	94,5	2,4	89	95	98	95	F stat =66,7 T stat=8,17 p<0,0001
Copii fără DBP (n=40)	97,8	0,89	95	98	99	98	

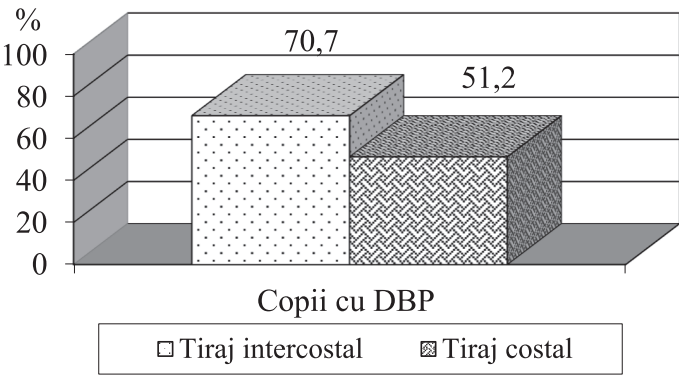


Figura 1. Tirajul intercostal și tirajul costal la copiii prematuri cu displazie bronhopulmonară

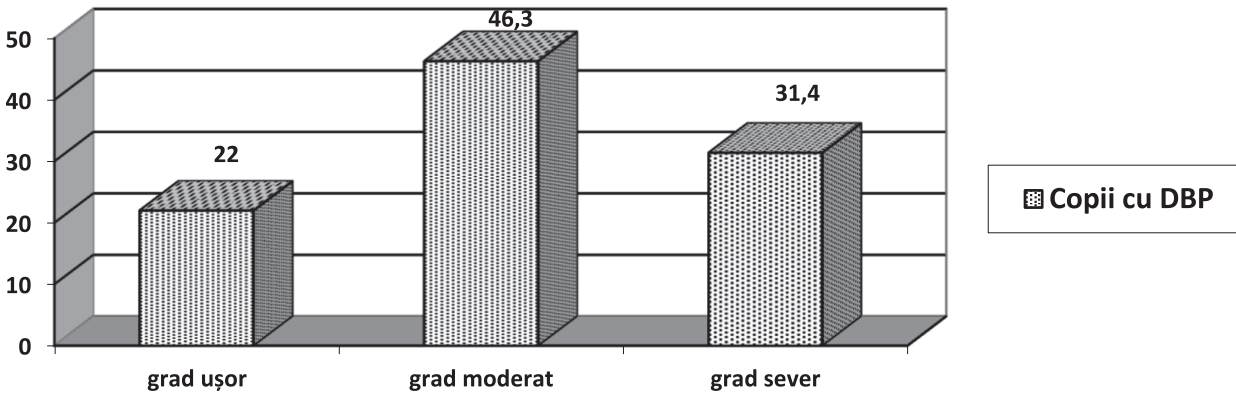


Figura 2. Repartizarea copiilor din studiu în funcție de gradul de severitate al displaziei bronhopulmonare

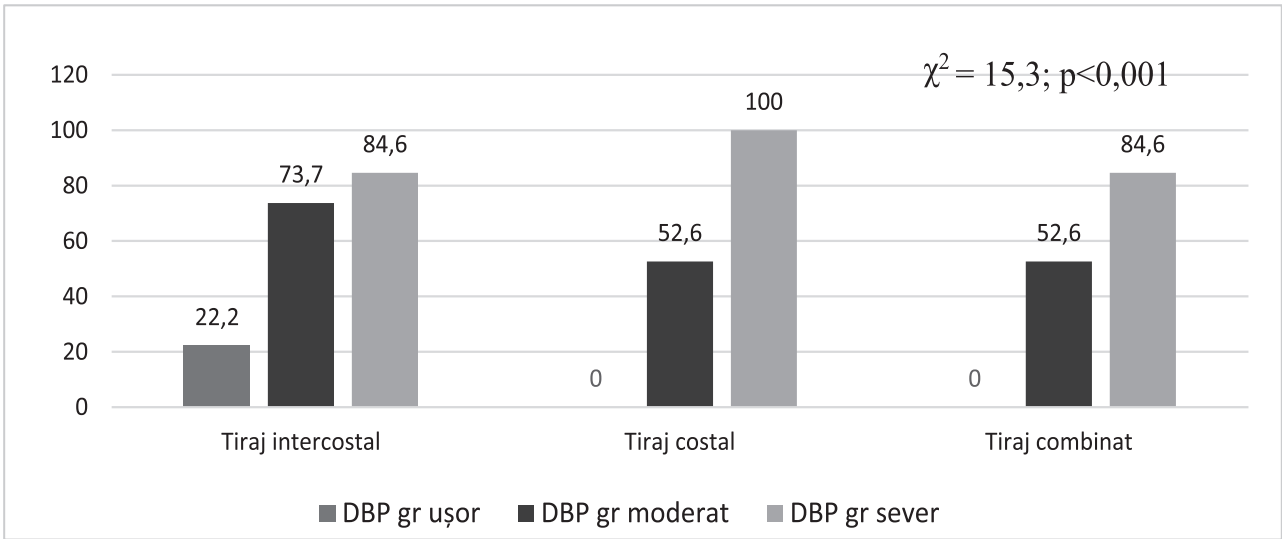


Figura 3. Tirajul intercostal și tirajul costal la copiii prematuri cu displazie bronhopulmonară în funcție de gradul de severitate

martor frecvența respiratorie de $31,9 \pm 1,7$ respirații/minut la copiii cu vârsta medie de $1,28 \pm 0,93$ ani se încadrează în valorile normativelor de vârstă, inclusiv și cea mai maximală cifră (36 respirații/minut) a rândului variațional al copiilor prematuri fără DBP.

Astfel, majorarea frecvenței respiratorii caracterizează severitatea afectării pulmonare în DBP la copiii născuți prematur și instalarea semnelor de insuficiență respiratorie.

Pulsoximetria este utilizată în mod curent pentru documentarea hipoxemiei, iar odată documentată hipoxemia este necesară administrarea oxigenului pentru asigurarea unei respirații eficiente a copilului cu insuficiență respiratorie. Pulsoximetria este considerată un indicator informativ al eficienței respirației. Astfel, au urmat analize statistice ale valorilor saturației cu O_2 determinate prin pulsoximetrie la copiii prematuri cu DBP, care era redusă până la concentrații medii de $94,5 \pm 0,4\%$ cu valori *minimum* de 89%, *mediana* – 95%, *maximum* – 98%, *mode* – 95%, comparativ cu saturația O_2 a copiilor născuți prematuri fără DBP, care este semnificativ mai crescută (F stat = 66,7, T stat = 8,17, $p < 0,0001$) și atinge valori medii de $97,85 \pm 0,14\%$, ce se încadrează în limitele normativelor saturației cu O_2 (valori *minimum* de 95%, *median* – 98%, *maximum* – 99%, *mode* – 98%) (tab. 3).

Tirajul intercostal, subcostal/costal semnifică un efort respirator crescut și este mai frecvent depistat la copiii de vârstă mică din cauza complianței toracice crescute. Scăderea intensității tirajului la un copil la care s-au instalat semne clinice de epuizare atrage atenția asupra insuficienței respiratorii, iar copilul cu manifestări de luptă respiratorie prezintă tiraj toracic. În cadrul studiului a fost evaluat tirajul intercostal și cel substernal/costal, care caracterizează afectarea sistemului respirator inferior, cum ar fi în DBP [7, 9].

Tirajul la copiii din studiu a fost cercetat în timpul somnului, fără efort și a fost vizibil doar la copiii cu forme mai manifeste ale DBP. Copiii cu displazie bronhopulmonară au prezentat tiraj în 25 cazuri (61%: 95%CI 44,5-75,8). Cercetat la forma tirajului a fost constatat cel intercostal în 29 cazuri (70,7%: 95%CI 54,5-83,9) și în 21 cazuri (51,2%: 95%CI 35,1-67,1) a fost constatat tiraj costal (fig. 1).

Se recomandă încadrarea în grade de severitate a efortului respirator acut sau cronic la copiii cu maladii bronhopulmonare, iar intensitatea efortului respirator este considerat un indiciu clinic al severității bolii respiratorii [7, 10]. Iată de ce am decis ca tirajul intercostal sau costal să fie utilizat în cercetare ca un indice clinic obiectiv al constatării gradului de severitate al DBP la copiii născuți prematur.

Copiii cu displazie bronhopulmonară au fost divizați în funcție de gradul de severitate, astfel, cu DBP

ușoară sunt 9 copii (22%: 95%CI 10,6-37,6), cu grad moderat de DBP – 19 copii (46,3%: 95%CI 30,7-62,6) și cu DBP grad sever – 13 copii (31,4%: 95%CI 18,1-48,1) (fig. 2).

În funcție de gradele de severitate copiii cu DBP de grad ușor prezintă tiraj intercostal în 2 cazuri din 9 (22,2%: 95%CI 2,8-60), în DBP grad moderat – 10 cazuri din 19 (52,6%: 95%CI 28,9-75,6) și în DBP grad sever toți 13 copii au avut triaj (100%). În funcție de gradele de severitate copiii cu DBP de grad ușor prezintă tiraj intercostal în 2 cazuri (22,2%), în DBP grad moderat – 14 cazuri (73,7%) și în DBP grad sever toți 13 copii au avut triaj intercostal. Tirajul costal, care este un indicator al insuficienței respiratorii, a fost constatat la toți copiii prematuri cu DBP de grad sever – 13 copii (100%), în 10 cazuri (52,6%: 95%CI 28,9-75,6) la prematurii cu DBP de grad moderat. Copiii prematuri cu DBP grad ușor nu prezentau tiraj costal la etapa confirmării diagnosticului ($\chi^2 = 15,3$; $p < 0,001$) (fig. 3).

Creșterea severității DBP este marcată de un tiraj combinat costal și intercostal, care predomină la copiii prematuri cu gradul II și III de severitate și indică la o insuficiență respiratorie (prematuri cu DBP de grad sever – 11 cazuri (84,6%: 95%CI 54,6-98,1), în 10 cazuri (52,6%: 95%CI 28,9-75,6) la prematurii cu DBP de grad moderat

Concluzii

Displazia bronhopulmonară la copiii născuți prematur conform studiului se manifestă prin semne de insuficiență respiratorie – respirație accelerată, tiraj intercostal și toracic, valori reduse ale saturației O_2 . Severitatea semnelor de afectare respiratorie este într-o dependență de gradul displaziei bronhopulmonare, având o expresie clinică prin diferite forme ale tirajului toracic.

Bibliografie

1. Bancalari, E.; Jain, D. *Bronchopulmonary Dysplasia: 50 Years after the Original Description*. Neonatology 2019, 115, 384–391
2. Bancalari E, Claire N. *Definitions and diagnostic criteria for bronchopulmonary dysplasia*. Semin Perinatol. 2006 Aug;30(4):164-70
3. Ceahlau M., Selevestru R., Cotoman A., Sciucă S. *Predictorii displaziei bronhopulmonare la copiii premature*. Buletinul AȘM. Științe Medicale. 2020, vol. 2(66), pp. 132-135. ISSN 1857-0011.
4. Dreghiciu D.M. *Diagnosticul și managementul insuficienței respiratorii la nou-născut și sugar Insuficiența respiratorie acută la sugar. Evaluare și tratament imediat*. Institutul Național pentru Sănătatea Mamei și Copilului „Alessandrescu – Rusescu”. GHID:Partener Fundația CRED. ISBN: 978-606-9048-44-3
5. El Mazloum, D., et al., *Chronic lung disease of prematurity: long-term respiratory outcome*. Neonatology, 2014. 105(4): p. 352-6

6. Nuthakki, Sushma, Kaashif Ahmad, Gloria Johnson, and Milenka Cuevas Guaman. *Bronchopulmonary Dysplasia: Ongoing Challenges from Definitions to Clinical Care*. Journal of Clinical Medicine, 2023, vol.12, N 11, pp. 3845-3864.
7. Sciuca S. *Esențialul în pneumologia copilului*. Chisinau, 2007, 272 p.
8. Sciuca S., Curteanu A., Selevestru R., Cotoman A., Ceahlau M. *PCN-393 Displazia bronhopulmonară la copii*. 2021, 49 p.
9. Sciuca S., Ceahlau M., Cotoman A., Selevestru R. *Impactul antecedentelor perinatale în realizarea displaziei bronhopulmonare la copiii născuți prematur*. Buletinul AŞM. *Științe Medicale*. 2023, Vol. 75, N 2, pp. 52-57. ISSN 1857-0011.
10. Steven H. Abman, et al. *The Evolution of Bronchopulmonary Dysplasia after 50 Years*. Am. J. Respirat. Critical Care Med., 2017, Vol.195, N 4, p. 419-424
11. Stratulat P. ș.a. *Ventilația artificială pulmonară*. Proto-coale neonatale, 2014, p. 258-270.

CZU: 616.993-053.2

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.22>

VARIABILITATEA CLINICĂ A INFECȚIEI CU *TOXOCARA CANIS* LA COPIL

Corina ROTARU-LUNGU, doctorand

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

e-mail: korina_rotaru@yahoo.com

Rezumat.

Toxocaroză, un subiect care își menține relevanța sa în prezent. Această lucrare se focalizează pe prezentarea diversității simptomelor clinice și a specificului evoluției clinice în cazul toxocarozelor la copii. Un diagnostic precoce devine esențial pentru inițierea unui tratament antiparazitar eficient, contribuind astfel la reducerea riscului de recurență și cronicizare a afecțiunii.

Cuvinte cheie: toxocaroză, manifestări clinice, copii.

Summary. Clinical variability of *Toxocara canis* infection in children.

Toxocariasis maintains significant relevance at present. This study focuses on presenting the diversity of clinical symptoms and the specific clinical course of toxocariasis in children. Early diagnosis becomes crucial for initiating effective antiparasitic treatment, thereby contributing to reducing the risk of recurrence and chronicity of the condition.

Keywords: toxocarosis, clinical manifestations, children.

Резюме. Вариабельность клинических проявлений инфекции *Toxocara canis* у детей.

Токсокароз - тема, не утрачивающая актуальности в настоящее время. В данной работе рассматривается разнообразие клинических симптомов и особенностей клинического течения токсокароза у детей. Раннее выявление позволяет начать эффективное антипаразитарное лечение, предотвращая рецидивы и хроническое течение заболевания.

Ключевые слова: токсокароз, клинические проявления, дети.

Introducere.

Toxocaroză umană, o boală zoonotică neglijată în multe țări [6, 7], se numără printre cele mai răspândite parazitoze la om [5, 6, 8]. Seroepidemiologia toxocarozelor reprezintă o provocare globală pentru specialiștii din diferite țări [6], distribuția geografică fiind caracterizată printr-o neuniformitate semnificativă. În ultima perioadă, se observă o continuă extindere a acestei maladii în diverse regiuni ale lumii, inclusiv în statele cu economii dezvoltate [2, 4, 5], iar rezultatele recentelor studii de meta-analiză asupra seroprevalenței toxocarozelor au o semnificație importantă. Unul dintre aceste studii a analizat datele din 250 de cercetări, inclusiv titrurile de anticorpi pentru *Toxocara canis*, la 265.327 de persoane din 71 de țări. Rezultatele indică faptul că 19% din populația mondială este seropozitivă pentru *Toxocara canis*. Cele mai mari rate de seroprevalență au fost înregistrate în țările africane (37,7%), Asia de Sud-Est (34,1%), Malaezia și Venezuela (75,9%) [6]. Contaminarea solului cu ouă de *Toxocara* reprezintă o amenințare majoră pentru sănătatea publică, atât în medii urbane cât și rurale, constituind o problemă crucială în țările dezvoltate și cele aflate în curs de dezvoltare [2, 7]. Studiile de igienă au identificat contaminarea semnificativă cu ouă de

Toxocara a solului din zonele de joacă, parcuri, curți de recreere, dar și în alimente precum legume, verdeață, fructe de pădure și carne [2, 4].

Infecția la om apare pe tot parcursul anului atunci când ouăle invazive de *Toxocara* pătrund în intestin prin intermediul solului, apei, alimentelor sau mâinilor contaminate. Contactul cu blana câinilor poate, de asemenea, provoca infecție [4, 6]. Larvele *Toxocara canis* rămân localizate în ficat sau în alte țesuturi și organe ale organismului uman, nefinalizându-și ciclul evolutiv. Deoarece omul reprezintă o gazdă nespecifică - paratenică (de rezervor, de transport) pentru larve, acestea nu ajung la maturitate sexuală și nu se reproduc în organismul uman. Astfel, persoana infectată nu reprezintă o sursă de infestare în cazul toxocarozelor [5, 7]. Existența pe termen lung a antigenului parazitar în țesuturile corpului, declanșează o stimulare constantă a sistemului imunitar al gazdei, generând o stare continuă de "alertă imună" care stă la baza manifestărilor recurente [3, 7, 8]. Acest aspect al ciclului de viață contribuie la evaluarea complexității și a caracteristicilor infestării cu *Toxocara*, evidențiind necesitatea adoptării unor strategii preventive eficiente și sporirea nivelului de cunoaștere cu privire la gravitatea acestei afecțiuni [5, 8].

Manifestările clinice prezintă o varietate semnificativă și sunt influențate de gradul de infestare (cantitatea de ouă înghițite), frecvența infectărilor, distribuția anatomică a larvelor în organism și răspunsul imun al gazdei [1, 7]. Adesea, boala rămâne subdiagnosticată sau este identificată abia după încheierea tratamentului antihelmintic [5, 8]. Evoluția bolii, simptomele clinice, testele paraclinice și strategiile de diagnostic nu au fost pe deplin elucidate, acest aspect fiind influențat de complexitatea procesului parazitar și de variabilitatea medicală [3, 8].

În lumina acestor constatări, se impune o abordare mai comprehensivă și o educație medicală îmbunătățită pentru a înțelege în profunzime această problemă și pentru a dezvolta strategii eficiente de prevenire și tratare a bolilor parazitare.

Materiale și metode.

Studiu a inclus 47 copii cu vârste cuprinse între 2-18 ani. Au fost examinați atât clinic și paraclinic, analizând istoricul, semnele și simptomele, abaterile de la normal în examenul clinic obiectiv și de laborator. Diagnosticul de toxocaroză a fost confirmat în toate cazurile investigate, prin obținerea unui rezultat pozitiv în testul imunosorbent legat de enzimă, cu o rată de 100%. Majoritatea s-au adresat din cauza prezenței diferitelor manifestări de lungă durată, care nu cedau prin aplicarea tratamentului simptomatic, sau „profilactic”, deseori aplicat fără consultul medicului. Între cei investigați, 17 pacienți au urmat un tratament pentru toxocaroză diagnosticată în faza inițială, ceilalți copii urmasse anterior tratament cu albendazol.

Rezultate și discuții.

Vârsta medie în cadrul grupului de studiu a fost de 8 ani. Distribuția pe grupe de vârstă a fost următoarea: copii cu vârsta între 2-7 ani - 23 (48,9%), între 8-12 ani - 11 (23,4%), și între 13-18 ani - 13 (27,7%). Astfel, se poate constata că segmentul cel mai afectat din acest grup a fost reprezentat de copiii cu vârsta cuprinsă între 2-7 ani. Analiza distribuției pe sexe a dezvăluit o infestare mai frecventă la copiii de sex masculin (28 băieți). Acest fenomen poate fi atribuit mai multor factori. În primul rând, băieții au fost supuși mai frecvent examinărilor medicale care implică testarea serologică. De asemenea, expunerea repetată la sol și animale de companie poate contribui la o creștere a ratei de infestare. Notabil este că manifestările clinice au fost mai frecvente și mai variate la băieți în comparație cu fetele. În copilărie, sexul masculin manifestă o predilecție crescută pentru boli alergice, astfel încât băieții sunt diagnosticați cu astm bronșic de două ori mai des decât fetele. Această predilecție la sexul masculin poate fi atribuită unor factori precum diametrul mai îngust al căilor respiratorii

și bronhiilor, tonusul crescut al arborelui bronșic și nivelurile mai mari ale imunoglobulinei E (IgE) la băieți, factori care contribuie în mod concomitent la dezvoltarea mai frecventă a bronhoobstrucției. Această diferență între sexe dispare după vârsta de 10 ani, când raportul dintre lungimea și diametrul bronhiilor devine asemănător la ambele sexe.

O analiză comparativă în funcție de mediu de rezidență a evidențiat o prevalență mai mare a invaziei toxocarice la copiii din mediul urban (62%). Acest fenomen poate fi explicat prin o adresabilitate mai mare către medici în cazul copiilor din mediul urban, precum și prin expunerea mai frecventă la animale parazitare și solul infestat, în special în zonele cu nisipiere.

Cu privire la modurile de infectare și factorii de transmitere ai infestării cu *Toxocara canis*, s-a constatat că majoritatea copiilor infestați au avut contact direct cu solul în zone deschise accesibile câinilor vagabonzi. Din totalul de copii, 32 au menționat contact direct cu aceste animale, domestice sau sălbatice, și niciunul nu a negat expunerea la sol sau la animale. Analiza istoricului epidemiologic arată că 18 dintre copiii infestați (38,3%) aveau câini în gospodărie, în timp ce 14 (29,8%) aveau pisici ca animale de companie. De asemenea, 4 copii (8,5%) au indicat petrecerea timpului în căsuțe de vară în timpul sezonului estival. În cazul altor copii, probabilitatea infestării cu *Toxocara canis* a fost probabil legată de surse alimentare precum consumul de legume insuficient spălate, ierburi sau fructe de pădure, expunerea la apă în timpul activităților de baie sau contactul cu diverse medii domestice. Fenomenul de “pica” (geofagie) a fost înregistrat în mod egal, indiferent de mediul de reședință.

Spectrul manifestărilor clinice s-a dovedit a fi extrem de polimorf. În majoritatea cazurilor, s-au remarcat diverse manifestări de afectare concomitentă a mai multor organe și sisteme, fapt ce indică o acțiune sistemică complexă, caracteristică patogeniei invaziv-alergice toxocarice. Intensitatea și frecvența manifestărilor clinice au variat semnificativ. În figura 1, simptomele au fost distribuite în funcție de afectarea sistemului de organe în cadrul grupului de studiu. S-a constatat că manifestările caracteristice ale afectării aparatului respirator, cum ar fi bronșita obstructivă recurentă, pneumonia și astmul bronșic, au fost observate într-o proporție de 74,5%. Factorii care contribuie la sensibilitatea în dezvoltarea astmului cuprind elemente ce duc la deteriorarea țesuturilor și inițiază modificări locale în răspunsul imunitar. Rezultatele cercetărilor relevă că larvele de *Toxocara canis* migrează către plămâni, declanșând leziuni, iritații și o inflamație puternică. Astfel, sugerând că, prezența acestui parazit poate avea un rol predispo-

zant în inițierea astmului [1]. Astm bronșic alergic și bronșita recurentă obstructivă au fost confirmate la 14% din copiii cu simptome respiratorii, iar alergia la contactul cu animalele a fost constatată în 9% dintre cazuri. În plus, investigațiile alergologice realizate în vederea determinării concentrației de IgE specifică pentru alergenii inhalatori au relevat rezultate pozitive în ceea ce privește cel puțin un alergen inhalat în 36% dintre copii cu simptome pulmonare.

Manifestările digestive au fost raportate în 41% dintre cazuri, în timp ce semnele dermatologice, au fost înregistrate în aproximativ 34% din situații. S-a constatat că aproximativ 51% din cazuri au prezentat astenie și alte tulburări ale sistemului nervos. La o treime din pacienți (32%) au fost înregistrate antecedente de infestări cu diverse specii de nematode și invazii cu lamblii.

Continuând analiza (fig. 2), se constată că cele mai frecvente manifestări clinice în cadrul grupului studiat au fost tusea persistentă, prezentă în 35% din cazuri, urmată de cefalee (28,4%). Apariția frecvenței a tusei prelungite și a cefaleei denotă semnificația acestor simptome în contextul afectării aparatului respirator și a sistemului nervos. În continuare, s-a constatat o reducere a procentului de manifestări, de la 18,5% la 11,5%, în cazul durerilor abdominale,

pruritului cutanat, dispneei, rinitei și a stării de astenie fizică. Copiii cu simptome pulmonare evidente au prezentat subfebrilitate recurentă, cu creșterea valorilor termice (până la 37,4°C), mai ales spre seară, însoțită de episoade de frisoane și transpirație excesivă. În cazul a doi copii, s-a remarcat dezvoltarea febrei recurente, cu o perioadă febrilă de 11 zile în ambele cazuri. Celelalte semne clinice, cu o scădere a procentajului de la 11,5% la 2%, includ tulburările neuropsihiatrice (tulburări de somn, apatie cronică etc.), febra recurentă, tulburările de vedere și scăderea în greutate. Dificultățile de concentrare, tulburările de somn, memoria slabă și apatia cronică influențează calitatea vieții copiilor afectați. Tulburări unilaterale ale vederii au fost diagnosticate la doi copii. Cazurile de tulburări de vedere unilaterale pot fi atribuite, invaziei toxocarice la nivel ocular [8]. Aceste manifestări punctuale subliniază capacitatea parazitului de a afecta specific anumite structuri anatomice, generând simptome distincte.

Diversitatea manifestărilor clinice ilustrează extinderea sistemică și variabilitatea invaziei cu *Toxocara canis*. Scăderea frecvenței unor simptome poate sugera evoluția sau diminuarea acestora în cursul infestării sau poate reprezenta un efort de adaptare a răspunsului imun al organismului.

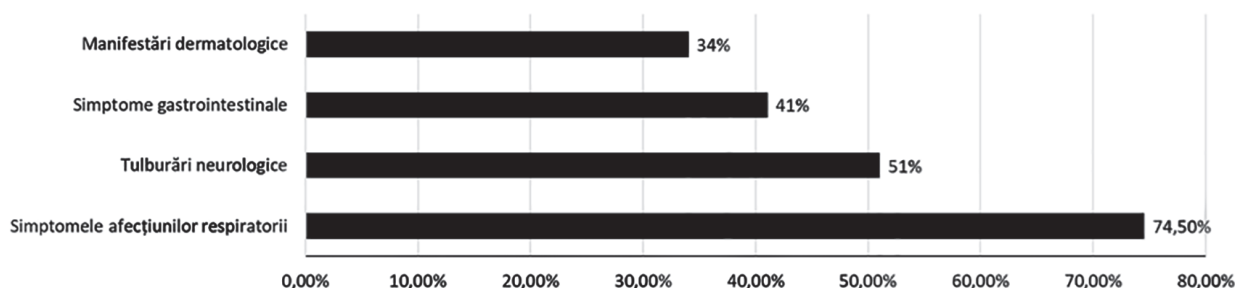


Figura 1. Distribuția procentuală a simptomelor în funcție de afectare a sistemului de organe în grupul studiat

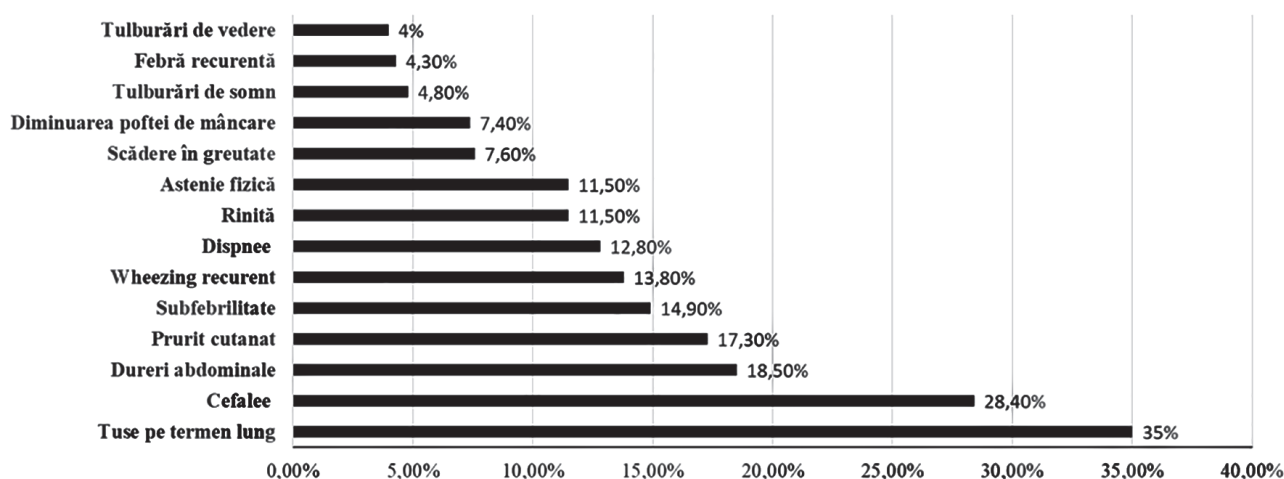


Figura 2. Spectrul simptomelor în evoluția bolii la copiii din grupul studiat.

Rezultatele hemoleucogramei au confirmat ipoteza etiologiei parazitare, evidențiind prezența unei hipereozinofilii sanguine la 28 copii. Cu toate acestea, s-a observat că gradul manifestărilor clinice nu a fost întotdeauna în concordanță directă cu modificările observate în parametrii hemoleucogramei. În multe situații, numărul de eozinofile, atât în termeni procentuali, cât și absoluți, nu a depășit valorile normale, chiar dacă simptomatologia clinică a fost semnificativă. Analizele de laborator au evidențiat prezența concentrațiilor crescute de imunoglobulina E (IgE) serică la 23 dintre copiii incluși în cadrul studiului, cu o notabilă accentuare la cei cu o predispoziție către atopie, semnificând astfel un răspuns imun specific în fața infestării cu acest parazit. De asemenea, s-au identificat cazuri de anemie la 7 copii și episoade recurente de amigdalită la 4 copii, adăugând astfel un aspect suplimentar al complexității manifestărilor clinice în contextul infestării cu *Toxocara canis*.

Aceste observații evidențiază că invazia cu *Toxocara* poate genera răspunsuri imune diverse și poate implica schimbări complexe în parametrii hematologici, care nu sunt mereu direct corelate cu gravitatea simptomelor clinice. Acest lucru sugerează că mecanismele patogene ale infestării cu *Toxocara canis* sunt intricate și pot varia individual, în funcție de reacția imună și caracteristicile organismului.

Concluzii

Rezultatele acestei cercetări subliniază varietatea și complexitatea manifestărilor asociate infecției cu *Toxocara canis*, subliniind importanța adoptării unor strategii individualizate în procesele de diagnostic și tratament. În contextul simptomelor variate și a evoluției imprevizibile, abordările multidisciplinare devin esențiale pentru a asigura un diagnostic corect și o terapie eficientă.

Integrarea analizei serologice pentru detectarea anticorpilor specifici pentru *Toxocara canis* în protocoalele de diagnostic și tratament ar putea furniza contribuții semnificative în identificarea cauzei subiacente în situațiile cu simptomatologie complexă și de durată.

Bibliografie

1. Bazargan N., Lari A.N., Borhani M., et al. *Allergic asthma manifestations in human and seropositivity to toxocara, a soil-transmitted helminth of carnivores: a case-control study and scoping review of the literature*. Front Med (Lausanne), 2022; 9:920182.
2. Gao X, Wang H, Li J, Qin H, Xiao J. *Influence of land use and meteorological factors on the spatial distribution of Toxocara canis and Toxocara cati eggs in soil in urban areas*. Vet. Parasitol. 2017; 233:80-5.
3. Iurian S.I., Mocanu L., Criștiu O., Vidrighin A. *Difficultăți diagnostice la un caz de hiperleucocitoză*. Acta Medica Transilvanica, 2014; 2(1):48-50.
4. Kroten A, Toczyłowski K, Oldak E, Sulik A. *Toxocariasis in children: poor hygiene habits and contact with dogs is related to longer treatment*. Parasitol. Res., 2018; 117(5):1513-9.
5. Placinta G, Stirbu T, Tovba L. *Evolution of the toxocariasis monoinvasion in comparison with the toxocariasis associated with other parasites in children*. The Moldovan Medical Journal, 2018; 61(1):36-41.
6. Rostami A., Riahi S., et al. *Seroprevalence estimates for toxocariasis in people worldwide: A systematic review and meta-analysis*. PLoS. Negl. Trop. Dis., 2019; 13(12).
7. Rotaru-Lungu C. *Toxocaroză - problemă actuală de sănătate în practica medicală (revistă a literaturii)*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, 2019; 3(63):281-287. ISSN 1857-0011.
8. Woodhall D. M., Fiore A. E. *Toxocariasis: a review for pediatricians*. J. Pediatric Infect. Dis. Soc., 2014; 3(2):154-9.

CZU: 616.857:616.89-009.83:616.89-056.76

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.23>

MIGRENA CRONICĂ LA PACIENȚII ADULȚI ÎN FUNCȚIE DE ATMOSFERA NOCIVĂ DIN FAMILIE ÎN PERIOADA COPILĂRIEI. ROLUL TULBURĂRILOR DE PERSONALITATE

Ion MOLDOVANU, dr. hab. în șt. med., prof. univer.

Marcela-Felicia BALAN, medic rezident.,

Stela ODOBESCU, dr. hab. în șt. med., conf. cercet.,

Lilia ROTARU, dr. în șt. med., conf. cercet.,

Oxana GROSU, dr. în șt. med., conf. cercet.

Laboratorul Neurologie Funcțională, IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”,
Chișinău, Republica Moldova

e-mail: ionmoldovanu@hotmail.com

Rezumat.

Atmosfera nocivă din familie în perioada copilăriei are un impact profund în evoluția migrenei și cronicizarea ei în perioada matură a pacienților. Una din problemele nerezolvate, discutată în publicațiile internaționale, este rolul Tulburări de personalitate Borderline la pacienții cu migrenă ca factor de cronicizare a migrenei. În studiul nostru a fost analizat un lot de pacienți cu Migrenă, format din 177 de persoane. Am extras pacienții cu Tulburare de Personalitate Borderline și Migrenă, pentru comparație cu pacienții cu Migrenă fără Tulburarea Borderline. Diferența statistică este semnificativă ($P < 0,05$).

Cuvinte cheie: migrena episodică, migrena cronică, tulburare de personalitate, Borderline.

Summary. Chronic migraine in mature patients according to the harmful atmosphere in the family during childhood. Role of personality disorders.

One of the unresolved issues, discussed in international publications, is the role of Borderline Personality Disorder in migraine patients as a factor in migraine chronicity. In our study, a group of 177 patients with Migraine was analyzed in detail. We extracted patients with Borderline Personality Disorder and Migraine for comparison with patients with Migraine without Borderline Personality Disorder. The statistical difference is significant ($P < 0,05$).

Keywords: episodic migraine, chronic migraine, personality disorder, Borderline

Резюме. Хроническая мигрень у пациентов зрелого возраста в зависимости от вредной атмосферы в семье в детстве. Роль личностных расстройств.

Вредная атмосфера в семье в детстве оказывает глубокое влияние на развитие мигрени и ее хроническое течение в зрелом возрасте. Одним из нерешенных вопросов, обсуждаемых в зарубежных публикациях, является роль пограничного личностного расстройства у больных мигренью как фактора хронизации мигрени. В нашем исследовании была детально проанализирована группа из 177 пациентов с мигренью. Мы выделили пациентов с пограничными расстройствами личности и мигренью для сравнения с пациентами с мигренью без пограничных расстройств личности (рис. 2). Статистическая разница оказалась значимой ($P < 0,05$).

Ключевые слова: эпизодическая мигрень, хроническая мигрень, расстройство личности, пограничное расстройство.

Introducere.

Migrena (Mg) este a doua cauză principală de dizabilitate la nivel mondial și se estimează că afectează 1,04 miliarde de persoane din întreaga lume, reprezentând mai mult de 5% din numărul total de ani trăiți cu handicap [1, 2, 3]. Din punct de vedere clinic, există două forme de Mg și sunt definite în principal pe baza frecvenței atacurilor: *migrena episodică* (ME) la persoanele cu <15 zile de cefalee/lună și *migrena cronică* (MC) la cei cu >15 cefalee zile/lună timp de >3 luni. [4]. Pacienții cu MC au avut scoruri de tulburări emoționale mai mari decât pacienții cu ME [5].

O serie de cercetări susțin ideea unei „personalități migrenoase” predispușe la strictete emoțională și obsesie. Unele publicații sugerează că trăsăturile de personalitate legate de o disfuncție a neurotransmițătorilor se referă la psihobiologia migrenei [6].

Publicațiile internaționale aproximează prevalența migrenei la 11% la nivel mondial [7]. Se știe că Mg se transmite genetic, deci este o boală ereditară. Cu toate acestea, evoluția clinică a Mg și, în special transformarea ei într-o formă cronică, depinde de diverși factori, și anume: comorbidități existente, tulburări endocrine, obezitate, stresuri suportate, abuz

de medicamente antalgice, tulburări de somn, sforăit, apnee în somn și alți factori.

Autorii multiplilor studii consideră că legătura patogenă dintre trauma din copilărie și tulburările mentale se datorează susceptibilității individuale diferențiale la condițiile de un mediu nefavorabil. Pentru a-și asigura supraviețuirea biologică, la indivizii cu susceptibilitate neurobiologică specifică se pot modifica neuro-circuitele structurale/funcționale și sistemele de apărare imună/neuroendocrină ca răspuns la mediile specifice de îngrijire. Mai târziu în viață, acest mecanism induce ca traiectoriile de dezvoltare să culmineze într-o psihopatologie dezadaptativă, care este probabil determinată de interacțiunea dintre susceptibilitatea neurobiologică individuală și factorii de mediu negativi [8].

La fel, a fost insuficient investigat rolul tulburărilor de personalitate (majoritatea induse de AF nocivă în copilărie) în patogeneza și evoluția durerii migrenoase în perioada adultă. Posibilitatea reală pentru efectuarea unei cercetări la acest subiect a apărut recent grație publicației ediției "Manualului de Diagnostic și Clasificare Statistică a Tulburărilor Mintale" (DSM) – 5 [9].

Scopul studiului constă în a identifica faptul dacă atmosfera nocivă în perioada copilăriei, asociindu-se cu tulburări de personalitate, pot fi ambele factori de cronicizare a migrenei în perioada adultă.

Material și metode.

În studiu a fost inclus un lot de pacienți cu Mg, format din 177 de persoane: 70 pacienți au avut Mg

episodică frecventă (numărul de zile pe lună în decurs de ultimele 3 luni consecutive era de la 5 la 14 zile). Pacienții cu Mg cronică (15-30 zile/lună) constituiau 107 persoane.

Atmosfera din Familie (AF) în copilărie. Pentru aprecierea AF a fost utilizată scala numerică de la 1 la 10 puncte. Astfel, AF normală (binevoitoare, caldă, neagresivă) a fost apreciată cu 1-3 puncte, AF tensionată (medie, în care a existat abuz, dar de o intensitate mică spre moderat) - 4-6 puncte și AF nocivă (precară, violentă, în care a existat abuz evident, pronunțat) - 7-10 puncte. Această divizare s-a realizat în conformitate cu criteriile DSM-5 pentru tulburarea de stres posttraumatic (TSPT) [9].

Scala de evaluare a simptomelor (Lista simptomelor de control (LSC-90)), [10] este un chestionar pentru autoadministrare, destinat să evalueze o gamă largă de probleme psihologice și simptome psihopatologice sub formă de 9 subscale: *Scala de somatizare, Comportament Obsesiv-compulsiv, Depresie, Anxietate, Ostilitate, Comportament anxios-fobic, Ideeație paranoidă, Psihotizm.*

Rezultatele cercetării.

Figura 1 reflectă gradul de pronunție a simptomelor în cadrul testului LSC-90 la pacienții cu Mg în funcție de atmosfera din familie în perioada de copilărie. Diferența statistică este semnificativă: $P < 0,05$, Mg cronică la pacienții cu atmosfera nocivă în perioada copilăriei se deosebește de pacienții care au avut o atmosferă în copilărie normală.

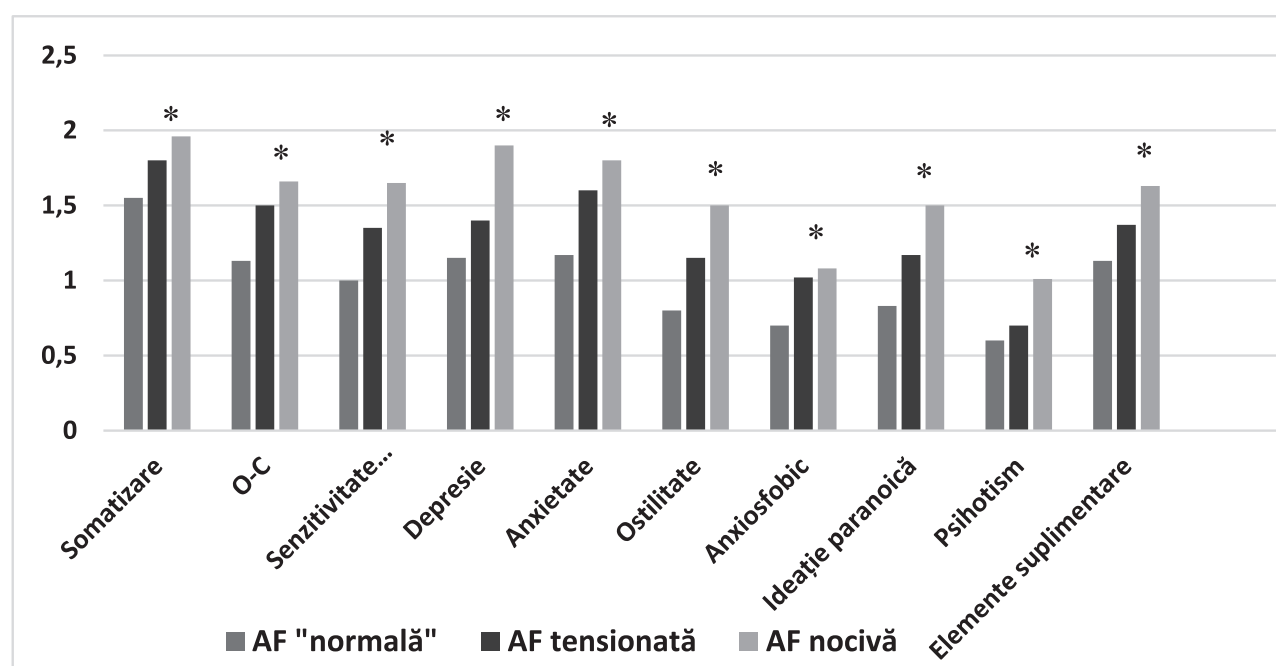


Figura 1. Corelația dintre Atmosfera din familie și severitatea manifestării simptomelor la pacienții cu migrenă conform LSC-90. Notă: * - $P < 0,05$.

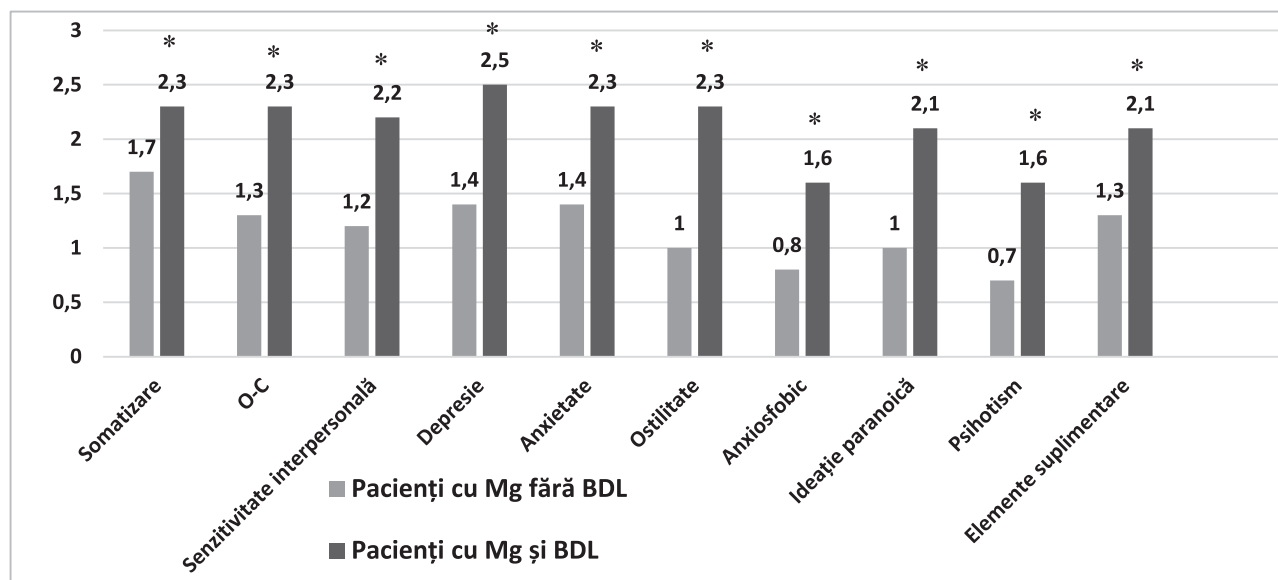


Figura 2. Relația dintre Atmosfera din Familie și manifestarea severității simptomelor la pacienții cu Migrenă și Tulburarea de Personalitate Borderline conform LSC-90.

Notă: *- $P < 0,05$.

Rolul tulburărilor de personalitate

În figura 2 se compară gradul de pronunție a simptomelor în baza testului LSC-90 la pacienții cu Mg și Tulburarea de Personalitate Borderline (TP BDL), și pacienții cu Mg dar fără Tulburarea de personalitate Borderline.

Gradul de pronunție a simptomelor în baza testului Lista Simptomelor de control (LSC-90) la pacienții cu Tulburarea de Personalitate Borderline (TP BDL) și Mg comparativ cu pacienții cu Mg fără Tulburarea Borderline.

Observăm că la pacienții cu Mg și TP BDL toate simptomele sunt mai pronunțate comparativ cu pacienții care nu au această tulburare. Diferența statistică este semnificativă ($P < 0,05$).

Discuții.

Consecințele atmosferei din familie în perioada timpurie. Abuzul în copilărie este un fenomen social ce afectează între 5 și 30% din populația USA. Drept definiție, maltratarea în copilărie reprezintă existența unei experiențe traumatice timpurii, cum ar fi abuzul și neglijarea, precum și rolul de martor la situații de violență domestică. S-a demonstrat că experiențele traumatice în copilărie corelează semnificativ cu depresia, anxietatea, tulburarea de stres posttraumatică și cu deficitul cognitiv, caracterizat prin dificultăți de concentrare, memorie, atenție, de procesare a informației și reglare a emoțiilor. Acestea se explică prin impactul negativ al stresului cronic asupra dezvoltării creierului, rezultând în disfuncție pe termen scurt și lung la nivelul axului Hipotalamus-Hipofiză-Suprarenale [11].

De asemenea, s-a constatat că experiențele negative din copilărie induc modificări neuroanatomice. Ast-

fel că reducerea volumului hipocampusului la persoanele cu BDL nu a fost identificată în toate studiile, ci doar la pacienții cu antecedente de abuz în copilărie [12].

Cele mai dramatice situații sunt cele ce țin de suferințele copiilor în cadrul familiei, atunci când atmosfera este nocivă, agresivă, când unul din părinți are caracter toxic și generează o stare psihologică de relații distructive. Cercetări consistente în acest domeniu demonstrează, că „...traumele/adversitățile din viața timpurie afectează aproximativ jumătate din populația copiilor și a adulților tineri. În afară de efectele imediate ale traumei, adversitățile timpurii măresc, de asemenea, riscul de a dezvolta probleme mentale și fizice mai târziu în viață” [13].

În figura nr.1 conform parametrilor AF, pacienții au fost adițional divizați în 3 grupuri (grupul 1-atmosfera normală, grupul 2-atmosferă tensionată, grupul 3-atmosferă nocivă) în baza criteriilor DSM-5. În continuare s-a identificat că pacienții din eșantion, pe lângă Mg, prezintă diverse patologii și simptome algice cu localizare diferită. Cei mai mulți pacienți au raportat anxietate și panică (66,1%), durere în zona cervicală (51,4%), zona lombară (53,1%), durere la nivelul articulațiilor mâinilor și picioarelor (46,3%), mialgie (34,5%) și durere abdominală (32,3%). De asemenea, observăm că cele mai multe comorbidități sunt prezente la pacienții din grupul 3, aceste rezultate fiind în corelație cu datele din literatură [14, 15].

Drept confirmare a celor expuse sunt rezultatele obținute în baza testului LSC-90 care ilustrează că atmosfera din familie influențează simptomele corporale și psihice. O atmosferă tensionată sau nocivă din familie în perioada de copilărie modifică neuro-cir-

cuitele structurale/funcționale și sistemele de apărare imună/neuroendocrină ca răspuns la adversitățile mediului [12], culminând într-o psihopatologie dezadaptivă manifestată prin simptome corporale și psihice accentuate.

Astfel, corelația dintre atmosfera nocivă din familie și simptomele accentuate ale pacienților cu MC, s-ar datora traumelor suportate în copilărie. La fel, sensibilitatea interpersonală accentuată, reprezentată prin sensibilitate în relațiile interpersonale, nesiguranță, stima de sine scăzută, ar fi o consecință a atașamentului insecurityant cu părinții în perioada de copilărie [16].

Tulburări de personalitate Borderline la pacienții cu migrenă. O altă divizare a pacienților a fost în cadrul Figura nr.2, în care s-a extras și analizat un grup omogen de pacienți ce întruneau criteriile de TP BDL. Cei 25 de pacienți cu TP BDL au constituit un grup aparte (grupul 2 și 3), care a fost comparat cu ceilalți pacienți ce nu aveau BDL (Figura 2).

Conform datelor din literatură, genele care determină răspunsul la stres sunt factori de susceptibilitate pentru TP BDL și depresie, iar cascada reacțiilor induse de stres, precum stresul oxidativ, creșterea nivelului de citokine pro-inflamatorii, explică comportamentul compulsiv, ostilitatea și somatizarea [17].

În studiul nostru am constatat că 25 de pacienți prezintă TP BDL (14,1% din eșantion), ceea ce reflectă, parțial, rezultatele din literatură, dat fiind că studiile internaționale nu au ajuns deocamdată la un numitor comun în legătură cu prevalența exactă a TP BDL în populația de pacienți cu durere cronică (26%, 16%), cunoscându-se, însă, că este tulburarea care predomină, alături de tulburările afective [18,19]. S-a determinat că TP BDL la pacienții cu Mg este un factor cu impact major în gradul de pronunție a simptomelor somatice și psihice. Astfel, atât familia disfuncțională, cât și TP BDL amplifică tabloul clinic al pacienților cu migrenă și le înrăutățește existența. Depresia, anxietatea și somatizarea sunt simptomele care prevalează în grupul pacienților cu BDL și Mg, comparativ cu cei fără această tulburare. Aceste date explică asociația dintre trăsăturile de personalitate - tensiunea interioară - durerea fizică [21].

Indicele integral al durerii la pacienții cu BDL este mai pronunțat, iar cei mai mulți pacienți care au raportat durere de intensitate severă au avut și TP BDL, media intensității senzațiilor algice fiind mai mare. Acest fapt se explică prin activarea crescută a căii kinureninice la persoanele cu TP BDL ce conduce la scăderea nivelului central de serotonină cu accentuarea simptomelor migrenei [21].

În studiul nostru am determinat că pacienții care au avut o AF tensionată și, îndeosebi, nocivă pe fundalul căreia au dezvoltat TP BDL, au raportat o in-

tensitate mai mare a durerii, comparativ cu pacienții care pe fundalul aceleași atmosfere toxice nu au dezvoltat această tulburare. Ne dăm seama că TP BDL ar fi un factor independent implicat în evoluția durerii, ceea ce este în concordanță cu datele din literatură: persoanele BDL au tendință spre hiposensitivitate, deci pragul de percepție a durerii este mai jos, ceea ce înseamnă că durerea percepută va fi de o intensitate mare [22, 23]. De asemenea, s-a apreciat că TP BDL nu a fost diagnosticată în lotul pacienților cu atmosferă normală, binevoitoare în familie.

În cadrul studiului s-a determinat că pacienții care au avut o atmosferă nocivă în familie în perioada de copilărie și-au creat ulterior același tip de atmosferă în propria familie. Acest scenariu poate fi definit ca traumă inter-generațională, în care modificările psihopatologice se mențin și se transmit viitoarei generații prin intermediul violenței domestice și stresului.

Astfel, putem deduce că TP BDL ar putea fi o consecință a familiei disfuncționale, sau că TP BDL și atmosfera toxică din familie sunt două fațete ale aceleași monede, iar punctul de intersecție ar fi TSPT. Anxietatea, durerea emoțională și trăsăturile aberante de caracter, induse de familia disfuncțională, conduc, în ansamblu, la apariția durerii somatice, comportamentelor obsesiv - compulsive, depresiei, ostilității, fiind o expresie a tensiunii acumulate îndreptată spre interior [24].

Abuzul în copilărie intervine în procesul normal de reglare a emoțiilor, imprimând copilului și viitorului adult un pattern greșit de conștientizare a emoțiilor și coping nefuncțional cu evenimentele stresante. Astfel, atmosfera nocivă din familie, cu adevărat, ar putea induce apariția la copil a TSPT, fiind o punte către psihopatiile dezvoltate la adult și mecanismul care realizează legătura dintre familia disfuncțională, tulburările de personalitate și comorbiditățile lor [25].

Concluzii

Atmosfera nocivă din familie în perioada copilăriei este un factor determinant, care provoacă ulterior, în perioada matură diverse tulburări, în special durere cronică. Numeroase studii au documentat prevalența înaltă a depresiei, anxietății, abuzului/dependenței de substanțe, tulburărilor de somatizare, etc, la pacienți cu migrenă cronică, care după frecvență, este a doua maladie în lume.

Rata înaltă a pacienților cu migrenă, crescuți în familii disfuncționale, permite considerarea Tulburărilor de Personalitate ca un factor suplimentar important în cronicizarea migrenei.

Cercetarea este efectuată în cadrul proiectului 20.80009.8007.01, Program de Stat 2020-2023.

Bibliografie

1. Stovner L.J, E Nichols, TJ Steiner, et al. *Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016*. Lancet Neurol 2018; 17:954–976.
2. Ashina M, Katsarava Z, Do TP, et al. *Migraine: epidemiology and systems of care*. Lancet 2021; 397: 1485–1495.
3. Steiner TJ, Birbeck GL, Jensen R, et al. *Lifting the burden: the first 7 years*. J Headache Pain 2010; 11: 451–455.
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition*. Cephalalgia 2018; 38:1–211.4).
5. Seda Albayrak ^a, Hikmet Saçmacı ^{a 1}, Levent Albayrak ^a, et al. "A cross-sectional study on the personality traits of episodic and chronic migraine patients". Clinical Neurology and Neurosurgery, Volume 227, April 2023, 07641.
6. Passchier J. et al. *Migraine and defense mechanisms: psychophysiological relationships in young females*. Soc. Sci. Med.(1988)
7. Kayhan, F., and Faik Ilik. *Prevalence of Personality Disorders in Patients with Chronic Migraine*. Comprehensive Psychiatry, vol. 68, W.B. Saunders, July 2016, pp. 60–64.
8. Spalletta Gianfranco et al, *Childhood Trauma in mental disorders*, Springer, Elveția, 2020, pp.456.
9. Exhibit 1.3-4, *DSM-5 Diagnostic Criteria for PTSD. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US)*, 2014.
10. Holli, M., *Assessment of psychiatric symptoms using the SCL-90*, Department of Psychiatry Helsinki University Finland Assessment, Academic dissertation, 2003, pp.1-82
11. Espeleta, H.C., et al. *Child Maltreatment and Cognitive Vulnerabilities: Examining the Link to Posttraumatic Stress Symptoms*. Journal of American College Health, Routledge, 2020.
12. Davies, G., et al. *A Systematic Review of Structural MRI Investigations within Borderline Personality Disorder: Identification of Key Psychological Variables of Interest Going Forward*. Psychiatry Research, vol. 286, Elsevier Ireland Ltd, 1 Apr. 2020, p. 112864.
13. Spalletta G. et al, *Childhood Trauma in mental disorders*, Springer, Elveția, 2020, pp.456.
14. Scioli-Salter, Erica R., et al. *The Shared Neuroanatomy and Neurobiology of Comorbid Chronic Pain and PTSD: Therapeutic Implications*. Clinical Journal of Pain, vol. 31, no. 4, 2015.
15. Volel, B. A., et al. *Chronic Back Pain and Mental Disorders*. Nevrologiya, Neuropsikhiatriya, Psikhosomatika, vol. 11, no. 2S, Ima-Press Publishing House, June 2019, pp. 17–24.
16. Jerold J. Kreisman, Hal Straus, *Te urăsc, nu mă părăsi*, Ed.a 2-a-București: Editura Trei, 2017, pp 302.
17. Anderson, G. *Pathoetiology and Pathophysiology of Borderline Personality: Role of Prenatal Factors, Gut Microbiome, Mu- and Kappa-Opioid Receptors in Amygdala-PFC Interactions*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, vol. 98, Elsevier Inc., 2 Mar. 2020.
18. Persson M, Rembeck G, Weineland S. *Conceptualising migraine attacks from a biopsychosocial model using qualitative and functional behavioural analysis*. Scand J Prim Health Care. 2023 Sep;41(3):257-266.
19. Søndergård, S., et al. *Ten-Year Prevalence of Mental Disorders in Patients Presenting with Chronic Pain in Secondary Care: A Register Linkage Cohort Study*. European Journal of Pain, vol. 22, no. 2, Blackwell Publishing Ltd, Feb. 2018, pp. 346–54.
20. Messman-Moore, T L., and Prachi H. Bhuptani. *A Review of the Long-Term Impact of Child Maltreatment on Posttraumatic Stress Disorder and Its Comorbidities: An Emotion Dysregulation Perspective*. Clinical Psychology: Science and Practice, vol. 24, no. 2, Blackwell Publishing Inc., June 2017, pp. 154–69.
21. Anderson, George. *Pathoetiology and Pathophysiology of Borderline Personality: Role of Prenatal Factors, Gut Microbiome, Mu- and Kappa-Opioid Receptors in Amygdala-PFC Interactions*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, vol. 98, Elsevier Inc., 2 Mar. 2020.
22. Vaughan, S., et al. *Pain Processing in Psychiatric Conditions: A Systematic Review*. Review of General Psychology, vol. 23, no. 3, SAGE Publications Ltd, 1 Sept. 2019, pp. 336–58.
23. Biskin, R. S., et al. *Pain in Patients with Borderline Personality Disorder*. Personality and Mental Health, vol. 8, no. 3, John Wiley and Sons Ltd, Aug. 2014, pp. 218–27.
24. Piacentini, Sylvie Hélène Marie Jeanne, et al. *Personality Disorders in Cluster Headache: A Study Using the Millon Clinical Multiaxial Inventory-III*. Neurological Sciences, vol. 38, no. 1, Springer-Verlag Italia s.r.l., May 2017, pp. 181–84.
25. Lozovanu S., Moldovanu I., Vovc V. *Relationship between Personality Disorders and Headaches Using PID for DSM-5*. Medical Journal, vol. 61, no. 4, 2018, pp. 29–35.

CZU: 616.34-007.272-08:618.2

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.24>

OCLUZIA INTESTINALĂ ACUTĂ LA GRAVIDE

Irina PALADII¹, dr. în şt. med., cercet. ştiinţific,**Vadim GHEORGHÎA¹**, cercet. ştiinţific,**Vladimir KUSTUROV^{1,3}**, dr. hab. în şt. med., conf. cercet.,**Tamara BÂTCA⁴**, medic obstetrician-ginecolog,**Anna KUSTUROVA^{2,3}**, dr. în şt. med., conf. univ.¹Laboratorul de Chirurgie hepato-pancreato-biliară;²Catedra de ortopedie şi traumatologie, IP Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu”;³Laboratorul “Politrauma”, IMSP Institutul de Medicină Urgentă;⁴IMSP Spitalul Clinic Municipal „Gheorghe Paladi”, Chişinău, Republica Moldova*e-mail: irina.paladii@usmf.md; anna.kusturova@usmf.md*

Rezumat.

Introducere. Ocluzia intestinală la gravide se caracterizează prin dificultatea diagnosticului şi prognosticul negativ pentru gravidă (35-50%) şi făt (60%).

Scop. Studiarea etiologiei şi particularităţilor de conduită în ocluzia intestinală acută la gravide.

Material şi metode. Lotul de studiu constituie 4 gravide diagnosticate cu ocluzie intestinală acută. Toate pacientele au fost supuse investigaţiilor clinice, examenului de laborator şi instrumental: USG, radiografia abdomenului; consultaţia chirurgului, ginecologului, endoscopistului.

Rezultate. Toate pacientele au beneficiat de un tratament complex şi individual, care s-a soldat cu rezultate pozitive. Două gravide au suportat intervenţii chirurgicale: cezariană, laparotomie, cu nou născuţi vii. La 2 paciente graviditatea a fost păstrată.

Concluzii. Cauzele ocluziei mecanice intestinale la gravide au fost volvulusul colonului sigmoid şi procesul aderenţial intraabdominal după operaţii anterioare. Particularităţile conduitei gravidelor cu ocluzie intestinală au fost: dificultăţi de diagnostic, adresare tardivă, tablou clinic neclar.

Cuvinte cheie: ocluzia intestinală, gravide, conduita pacientelor.

Summary. Acute intestinal occlusion in pregnant women.

Introduction. Intestinal occlusion in pregnant women is characterized by the difficulty of diagnosis and the negative prognosis for the pregnant woman (35-50%) and the fetus (60%).

Purpose. Study of the etiology and particularities in the management of pregnant women with acute intestinal occlusion.

Material and methods. We conducted a study of the treatment of 4 pregnant women with acute intestinal occlusion. Patients were examined clinically, laboratory, USG, abdominal X-ray, consulted by a gynecologist, surgeon, endoscopist, etc.

Results. The treatment performed in 4 pregnant women with acute intestinal occlusion was complex, individual, successful. Surgical interventions: caesarean section, laparotomy was performed, new borns alive. In 2 patients the pregnancy was preserved.

Conclusions. The causes of mechanical intestinal occlusion in pregnant women were volvulus of the sigmoid colon and intra-abdominal adhesion process after previous operations. The management peculiarities of pregnant women with intestinal occlusion were: diagnostic difficulties, late referral, unclear clinical picture.

Keywords: intestinal occlusion, pregnant women, management.

Резюме. Острая кишечная непроходимость у беременных.

Введение: Острая кишечная непроходимость у беременных характеризуется трудностью диагностики и неблагоприятным прогнозом для беременной (35-50%) и плода (60%).

Цель. Изучить этиологию и особенности ведения беременных с острой кишечной непроходимостью.

Материал и методы. Изучено лечение 4 беременных женщины с острой кишечной непроходимостью. Проведено: лабораторные анализы, УЗИ, рентгенография брюшной полости, клинический осмотр гинеколога, хирурга, эндоскописта, др.

Результаты. Лечение 4 беременных с острой кишечной непроходимостью было комплексным, индивидуальным и успешным. У 2 беременных после операций: кесарева сечения и лапаротомии, новорожденные живы. У 2 пациенток беременность сохранена.

Выводы. Причиной кишечной механической непроходимости у беременных были заворот сигмовидной кишки и внутрибрюшной спаечный процесс после проведенных ранее операций. Особенностью ведения беременных с кишечной непроходимостью были: трудности диагностики, позднее обращение, неясная клиническая картина.

Ключевые слова: кишечная непроходимость, беременные, ведение больных.

Introducere.

Ocluzia intestinală la gravide este una dintre cele mai severe patologii chirurgicale ale cavității abdominale, care se caracterizează prin severitatea bolii, dificultatea de diagnostic, mortalitate maternă ridicată și prognostic nefavorabil pentru făt. Letalitatea pacienților cu ocluzie intestinală este de 3-18%, la gravide 50% [1-12]. Ca urmare a intervențiilor chirurgicale, dezvoltării maladiei aderențiale, frecvența ocluziei intestinale la gravide în ultimii 50 de ani a crescut de 2-3 ori [4, 7, 9, 11]. Potrivit autorilor, incidența ocluziei intestinale la gravide este de 1:40000-1:50000, mortalitatea la gravide ajunge până la 50%, mortalitatea fătului 60-75% [2, 3, 4-8, 10, 12]. În această grupă de paciente eroriile de diagnostic sunt des întâlnite [10, 11]. În studiul dat la gravide se acordă puțină atenție, din cauza complexității metodelor de diagnostic, multe din ele fiind contraindicate în sarcină [11]. Dificultățile de diagnostic la gravide sunt asociate cu absența simptomelor clasice ale bolii, care se datorează modificărilor raporturilor topografice ale organelor abdominale, precum și unui răspuns imun insuficient din cauza modificărilor în corpul unei femei gravide [5, 8, 12]. Lipsa datelor în literatura de profil cu privire la tactica diagnostico-curativă unică în ocluzia intestinală la gravide duce la erori de tratament și diagnostic, mortalitate ridicată, ceea ce dictează necesitatea studierii în continuare a acestei teme [1-12].

Scopul.

Studierea etiologiei și particularităților de conduită în ocluzia intestinală acută la gravide.

Material și metode.

A fost efectuat un studiu detaliat al anamnezei, evoluției clinice, caracteristicilor diagnosticului și tratamentului la 4 gravide cu ocluzie intestinală acută, spitalizate și tratate în Institutul de Medicină Urgentă, în ultimii 11 ani. La aceste gravide suspectată ocluzia intestinală. La internare s-au efectuat investigații complexe: examen clinic și de laborator, USG abdomenului și USG pentru verificarea dezvoltării fătului în dinamică, radiografia abdomenului, consultația chirurgului, ginecologului, endoscopistului, etc. Vârsta medie $30,5 \pm 2,51$ ani.

Rezultate.

Tuturor gravidelor internate li s-a acordat o atenție deosebită, datorită necesității diagnosticării urgente, excluderii patologiei chirurgicale și determinării tacticii de tratament. Starea generală a gravidelor a fost de gravitate medie cu aceleași acuze: dureri în epigastriu, abdomen; grețuri, vome, cu înrăutățirea stării generale.

Examenul clinic al abdomenului: semne de clapotaj și peritoneale - negative, peristaltism prezent. La USG datele sarcinii. Diagnosticul de ocluzie intestinală a fost constatat după radiografia de ansamblu a abdomenului. Conduita și tactica de tratament a fost individuală la fiecare pacientă, în dependență de etiologia ocluziei, perioada de gestație, timpul spitalizării, evoluția patologiei chirurgicale.

Pacienta I., 31 ani, graviditatea S2,NI, 33 săptămâni. Spitalizată după 22 ore de la debutul bolii. În anamneză - apendicectomie. Ps 68 în min., TA 110/80 mmHg. După examinarea a fost diagnosticată ocluzia intestinală acută.



Figura 1. Radiografia pacientei G.S.: Ocluzie acută intestinală înaltă. Sarcină 31 săptămâni



Figura 2. Radiografia pacientei G.I.: Ocluzie intestinală. Volvulus a sigmei. Sarcină 27 săptămâni.

Pacienta G.S., 31 ani, graviditatea S2,NI, 31 săptămăni. Spitalizată după 48 ore de la debutul bolii. În anamneză - operația cezariană. Ps 90 în min., TA 115/80 mmHg. Diagnosticul - ocluzie intestinală acută (fig.1).

Pacientele I., G. au avut aceeași tactică de tratament. Monitorizare în dinamică, tratament conservativ fără efect pozitiv. După stabilirea diagnosticului de ocluzie intestinală s-a efectuat operația cezariană în mod urgent. Nou născuți vii, ponderea 1900-2000 gr, lungimea 41-43 cm, după scor Apgar 5, 6-7, copii au fost transferați în secția neonatologie. Operația a fost prelungită de chirurghi - efectuată disecția aderențelor abdominale, drenarea cavității abdominale. Tratament postoperator fără complicații. Durata medie de spitalizare a constituit 8 zi/pat.

Pacienta G.I., 27 ani, graviditate S2,NI, 27-28 săptămăni. Spitalizată după 6 ore de la debutul bolii. Din anamneză - operația (ocluzie intestinală) suportată 2 ani în urmă. Ps 80 în min., TA 120/80 mmHg. După investigație completă s-a stabilit diagnosticul de volvulus a sigmei (fig.2). S-a efectuat colonoscopia cu devolvulare endoscopică, decompresia colonului. Starea pacientei stabilă, sarcina păstrată.

Pacienta C., 33 ani, graviditatea S3,NI, 8 săptămăni. Spitalizată după 4 zile de la debutul bolii. În anamneză - apendicectomie, hernioplastie. Ps 80 în min., TA 120/80 mmHg. Diagnosticul: ocluzie intestinală înaltă parțială. Monitorizarea pacientei în dinamica, tratament conservativ cu restabilirea tranzitului intestinal. Starea pacientei stabilă, sarcina păstrată.

Cauza ocluziei intestinale mecanice a fost: torsiunea intestinului sigmoid (n=1) și proces aderențial intraabdominal postoperator după intervențiile efectuate: cezariană, apendectomie, hernioplastie (n=3). Intervențiile chirurgicale pe abdomen suportate anterior sunt factorii de risc pentru ocluzia intestinală la gravide [12].

Particularitățile de conduită în ocluzia intestinală acută la gravide au fost: adresare tardivă, tablou clinic neclar, diagnostic confirmat după radiografia abdomenului; individual la fiecare gravidă în parte în ceea ce privește gestația, patologia concomitentă și alegerea metodei de tratament: conservativă, laparoscopică, sau chirurgicală.

În rezultatul tratamentului administrat, toate pacientele au fost externate în stare satisfăcătoare, dintre care 2 paciente cu nou născuți vii și 2 sarcini păstrate. Durata medie de spitalizare a constituit 5,5±3,8 zi/pat.

Discuții.

Clasificarea modernă a ocluziei intestinale acute include mulți parametri: după mecanismul de apariție (dinamic, mecanic), după localizare (înaltă, joasă), etc. [4, 8, 10, 11]. După datele literaturii principala cauză a ocluziei intestinale este cauza mecanică inclusiv la

femeile gravide (<70%) [1-6, 8-10, 12], ceea ce a fost observat și în grupul nostru de studiu. Diagnosticul și tratamentul patologiei chirurgicale la gravide este mai dificil decât la femeile care nu sunt gravide, ceea ce impune anumite particularități în conduita gravidelor cu ocluzia intestinală acută. Rezultatele studiului nu contrazică datele literaturii de specialitate în privința gravității și complexității managementului gravidelor cu ocluzie intestinală acută [4, 10, 11]. Principalii indici ai eficacității tacticii de tratament aplicate sunt mama și copilul sănătoși [10-12].

Concluzii

Intervențiile chirurgicale pe abdomen suportate anterior sunt factori de risc pentru ocluzia intestinală la gravide

Particularitățile de conduită în ocluzia intestinală acută la gravide sunt: dificultăți de diagnostic, adresare tardivă, tablou clinic neclar, individualitatea fiecărei gravide în ceea ce privește vârsta gestațională, comorbiditățile și alegerea metodei de tratament individual pentru fiecare gravidă.

Tratamentul conservativ și intervențiile chirurgicale în ocluzia intestinală la gravide se efectuează ținând cont de păstrarea sarcinii.

O caracteristică a managementului femeilor însărcinate cu ocluzie intestinală este necesitatea de a lua decizii cu privire la păstrarea vieții gravidei și fătului.

Bibliografie

1. Casey FE, Lau KN, Mesbah MC, Khalife ME. *Use of laparoscopy for resolution of intussusception in the third trimester of pregnancy: a case report.* J Reprod Med. 2009;54(11-12):712-4.
2. Di Buono G, Ricupati F, Maienza E, Gulotta L, Buscemi S, Agrusa A. *Small bowel obstruction after caesarean section: Laparoscopic management. Two case reports.* Int J Surg Case Rep. 2020;77S(Suppl):S96-S100.
3. Huerta S, Pickett ML, Mottershaw AM, Gupta P, Pham T. *Volvulus of the Transverse Colon.* Am Surg. 2023;89(5):1930-1943.
4. Kalu E, Sherrieff E, Alsibai MA, Haidar M. *Gestational intestinal obstruction: a case report and review of literature.* Arch Gynecol Obstet. 2006;274(1):60-2.
5. Malézieux-Picard A, Saint-Paul MC, Dellamonica J, Courjon J, Tieulié N, Marty P, Fuzibet JG, Collomp R, Marinho JA, Queyrel V. *Severe intestinal obstruction due to Strongyloides stercoralis in a pregnant woman.* Med Mal Infect. 2017;47(6):429-431.
6. Osime OC, Onakewhor J, Irowa OO. *Intussusception in pregnancy-a rarely considered diagnosis.* Afr J Reprod Health. 2010;14(1):145-8.
7. Penney D, Ganapathy R, Jonas-Obichere M, El-Refeay H. *Intussusception: a rare cause of abdominal pain in pregnancy.* Ultrasound Obstet Gynecol. 2006;28(5):723-5.
8. Shenhav S, Gerner O, Segal S, Linova L, Joffe B. *Preoperative diagnosis of intestinal intussuscep-*

- tion in pregnancy. A case report. J Reprod Med. 2000;45(6):501-3.
9. Stukan M, Kruszewski Wiesław J, Dudziak M, Kopie-
jć A, Preis K. Niedrożność przewodu pokarmowego u
kobiet ciężarnych [Intestinal obstruction during preg-
nancy]. Ginekol Pol. 2013;84(2):137-41.
 10. Walczak DA, Czerwińska M, Fałek W, Trzeciak PW.
Volvulus of transverse colon as a rare cause of ob-
struction - a case report and literature review. Pol
Przegl Chir. 2013;85(10):605-7.
 11. Wikman-Jorgensen P, Requena-Méndez A, Llenas-
García J. A Review on Strongyloidiasis in Pregnant
Women. Res Rep Trop Med. 2021;12:219-225.
 12. Хворостухина Н. Ф., Салов И. А., Рогожина И. Е.,
Столярова У. В. Факторы риска кишечной непрохо-
димости у беременных. Саратовский научно-меди-
цинский журнал. 2012.8(3):723-728. [Khvorostukhina
N. F., Salov I. A., Rogozhina I. E., Stolyarova U. V. Risk
factors for intestinal obstruction in pregnant women.
Saratov Scientific Medical Journal. 2012.8(3):723-728].

*Studiul a fost realizat în cadrul proiectelor Pro-
gram de Stat 2020-2023 nr. 20.80009.8007.07, nr.
20.80009.8007.11.*

CZU: 616.718.19-001.5-089.227.84

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.25>

CONSOLIDAREA FRACTURILOR OASELOR PELVIENE ÎN OSTEOSINTEZĂ CU DISPOZITIV EXTERN

Anna KUSTUROVA^{2,3,4}, dr. în şt. med., conf. univer.,
Vladimir KUSTUROV^{1,3,4}, dr. hab. în şt. med., conf. cercet.,
Irina PALADII¹, dr. în şt. med.,

¹IP Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu”,
Laboratorul de chirurgie hepato-pancreato-biliară,

²Catedra de ortopedie şi traumatologie,

³Laboratorul “Politrauma”, IMSP Institutul de Medicină Urgentă, Chişinău, Republica Moldova
e-mail: anna.kusturova@usmf.md, irina.paladii@usmf.md

Rezumat.

Introducere. Vizualizarea procesului reparator al ţesutului osos şi interpretarea adecvată a semnelor radiologice în dinamică, permite supravegherea consolidării fracturilor oaselor pelvine şi efectuarea corecţiei necesare.

Scop. Analiza datelor radiologice ale consolidării fracturilor oaselor pelviene după osteosinteza bazinului cu dispozitiv extern pentru a determina posibilitatea corecţiei necesare şi perioada de fixare.

Materiale şi metode. Analizate datele tabloului clinic şi radiologic al consolidării fracturilor pelviene în dinamică şi rezultatele tratamentului la 207 pacienţii politraumatizaţi. Toate cazurile sunt divizate în trei grupe, conform clasificării M. Tile.

Rezultate: Analiza rezultatelor la distanţa ale tratamentului pacienţilor cu traumatisme pelvine a fost efectuată la 154(74,39%) pacienţi, în perioada de la 1,5 la 16 ani după intervenţie chirurgicală. Toţi pacienţii au prezentat consolidarea completă a fracturilor de pelvis şi oase lungi şi recuperarea lor funcţională.

Concluzii. Stabilizarea şi corecţia leziunilor inelului pelvin cu dispozitiv de fixare externă este posibilă în aproape toate cazurile. Radiografia în dinamica oferă control asupra procesului de consolidare a oaselor pelviene şi permite supravegherea conduitei.

Cuvinte cheie: pelvis, fractură, consolidare, dispozitiv extern, diagnosticarea radiologică.

Summary: Pelvic fractures healing in osteosynthesis by external device.

Aim: To analyze radiological data of pelvic fractures healing after osteosynthesis by external device, to determine the possibility of correction during the union and terms of fixation.

Background. Visualization of fracture healing and knowledge of X-ray manifestations in dynamics makes it possible to control and manage the reparative process of bone tissue during union of the pelvic bones.

Material and methods. The clinical and radiological picture of pelvic fractures healing and the results of treatment in 207 polytrauma patients were studied. All observations are divided by the type of fracture according to M. Tile classification.

Results: The analysis of long-term treatment outcomes of pelvic trauma was carried out in 154(74,39%) patients, in the period from 1,5 to 16 years after surgery. All patients showed complete healing of the pelvic fractures and long bones injuries and their functional recovery.

Conclusions: Correction of the pelvic ring injuries with an external fixation device is possible in almost all cases. X-ray dynamics provides control of the union process of the pelvic bones and allows to manage it.

Keywords: pelvis, fracture, union, external device, radiological diagnostics

Резюме. Сращение переломов костей таза при остеосинтезе наружным устройством.

Цель. Провести анализ рентгенологических данных консолидации переломов костей таза после остеосинтеза таза наружным устройством с целью определения возможности необходимой коррекции и сроков фиксации.

Введение. Визуализация репаративного процесса костной ткани и адекватная интерпретация рентгеновских признаков в динамике, позволяет контролировать сращение переломов тазовых костей и проводить коррекцию при необходимости.

Материалы и методы. Проанализированы данные клинико-рентгенологической картины консолидации переломов костей таза в динамике и результаты лечения 207 пациентов с политравмой. Все наблюдения разделены на III группы, соответственно классификации M. Tile.

Результаты: Проведен анализ отдаленных результатов лечения 154(74,39%) пострадавших, перенесших травму таза, сроком 1,5 - 16 лет после операции. У всех пациентов наблюдалось полное сращение переломов костей таза и длинных трубчатых костей и их функциональное восстановление.

Выводы: Стабилизация и коррекция повреждений тазового кольца устройством внешней фиксации возможна практически во всех случаях. Рентген динамика обеспечивает контроль консолидации костей таза и позволяет управлять им.

Ключевые слова: таз, переломы, сращение, остеосинтез, рентген диагностика.

Introducere.

Caracteristicile consolidării fracturilor osoaselor cu formarea calusului osos, modificările concomitente în țesuturile adiacente au fost studiate minuțios folosind metode morfologice și fiziologice [1, 4, 7, 11]. Pentru traumatolog practician metodele clinice și radiologice de diagnosticare a fracturilor oaselor aparatului locomotor sunt prioritare. Particularitățile de formare a calusului osos, problemele de vindecare a fracturilor nu sunt rezolvate definitiv. Procesele de consolidare a fracturilor pelviene în politraumatism sunt și mai puțin dezvăluite [1, 4, 11].

Scop.

Analiza datelor radiologice ale consolidării fracturilor oaselor pelviene după osteosinteza bazinului cu dispozitiv extern pentru a determina posibilitatea corecției necesare și perioada de fixare.

Material și metode.

Studiul a inclus rezultatele tabloului clinic și radiologic al consolidării fracturilor pelviene după fixarea cu dispozitiv extern la 207 pacienți cu politraumatism. Bărbați - 137(66,18%), femei – 70(33,81%). Vârsta medie 37,59±1,001 ani. În trimestru II al sarcinii se aflau 3 pacienți cu fractura bazinului tip A (n=2), tip C (n=1). Cauzele leziunilor pelviene: accidentele de circulație 132(63,76%), catatrauma 52(25,12%), impact de forță cu energie înaltă 23(11,11%). Investigatiile diagnostice efectuate în reanimare concomitent cu aplicarea măsurilor de resuscitare în etape și determinarea leziunilor dominante. La toți pacienții s-a efectuat radiografia bazinului: antero-posterioară (AP); de intrare(inlet)/ ieșire(outlet) și altor segmente lezate ale aparatului locomotor. În dinamică, radiografia pelvisului efectuată la fiecare 2 săptămâni până la încetarea fixării. Radiografiile în proiecția antero-posterioară și “intrare” în pelvis, sunt cele mai informative cu evidențierea regenerării osoase [1, 4, 7, 11].

În conformitate cu clasificarea fracturilor oaselor bazinului M.Tile [8, 19], pacienții au fost divizați în 3 grupe, care au suportat osteosinteza inelului pelvin cu dispozitiv de fixare externă. Lotul de studiu I (LSI) a inclus 78(37,68%) pacienți cu fracturi pelviene A2–A2.3, cu aplicarea osteosintezei precoce a bazinului. Lotul de studiu II a inclus 69(33,33%) pacienți cu fracturile pelviene de tip B1, B2 cu fixarea stabilă a bazinului cu dispozitiv extern, severitatea leziunii ISS=34,52±0,11 puncte. După stabilizarea hemodinamicii, pacienților s-a efectuat re poziția fi-

nală cu dispozitiv extern. Lotul de studiului III a inclus 60(28,98%) pacienți cu fracturi pelviene tip C, stabilizarea pelvină a fost efectuată după înlăturarea leziunilor periculoase pentru viață.

Rezultate și discuții.

Principală întrebare pentru medic și pacient este când se va forma consolidarea și va fi îndepărtat dispozitivul de fixare? În cazul consolidării incomplete sau incorecte a oaselor pelviene se introduce a II etapă a tratamentului chirurgical: re poziționare deschisă și osteosinteză internă. Alegerea metodei de osteosinteză depinde de interpretarea adecvată imaginii radiologice a consolidării fracturilor și evaluarea caracteristicilor mecanice ale consolidării, în primul rând, de conformitatea rezistenței obținute cu sarcinile axiale recomandate [3, 5, 10, 13]. La examinarea imaginii radiologice a fracturilor osoaselor inelului pelvin, se atrage atenția asupra unei varietăți semnificative de asocieri ale fracturilor pelviene, leziuni articulare, fracturi-luxații ale articulațiilor sacroiliace și coxofemorale, precum și multe opțiuni pentru deplasarea fragmentelor și a deformărilor inelului pelvin. Toți parametrii analizați au corespuns clasificării fracturilor pelviene după M.Tile și au variat semnificativ în loturile de studiu.

În LSI 78 pacienții cu fracturi pelvine tip A(A2-A2.3) (fig. 1) au avut condițiile cele mai favorabile pentru osteosinteza externă precoce. ISS=24,6±0,23 puncte. La internare la pacienții hemodinamică stabilă. Toți pacienții au fost supuși osteosintezei primare a inelului pelvin cu dispozitiv de fixare externă în volum deplin. Consolidarea fracturilor pelviene la acest grup s-a format la sfârșitul a 2 luni, cu o restabilire completă a formei și funcției inelului pelvin. Analiza comparativă a radiografiilor în dinamică a relevat o serie de modificări ale structurii osului în zona fracturii, reflectând procesul de reparare a fracturilor pelvine. Imediat după osteosinteza pelvisului, forma inelului pelvin a fost corectă. Conturul capetelor fragmentelor avea un contur clar, suprafața exterioară a stratului cortical a rămas uniform, neted, fără modificări [6, 9]. Linia fracturii a oaselor pubiene la 8 pacienți vizualizată ca o fâșie îngustă de iluminare pe fundalul structurii osoase neschimbate a capetelor fragmentelor. La radiografiile bazinului în proiecția caudală, din cauza suprapunerii fragmentelor, practic nu a fost urmărită linia de fractură. După 2 săptămâni după osteosinteza oaselor pelvine, radio-

grafiile au arătat o scădere a clarității conturilor fragmentelor osoase, vualarea fisurii interfragmentare și o creștere a densității optice a zonei de consolidare (fig. 2). După 4 săptămâni, în 12 cazuri, linia de fractură nu s-a diferențiat. În majoritatea cazurilor, la capetele fragmentelor a apărut o umbră slabă, asemănătoare unui nor, de până la 5 mm înălțime. Linia în zona fracturii a fost acoperită de umbra regenerării. Până la sfârșitul 2 lunii de fixare, la toți pacienții LSI consolidarea fragmentelor osoase a fost determinată radiografic. Imaginea radiologică a consolidării fracturii pelvine (fig. 3) demonstrează consolidarea osoasă și a primit confirmare clinică. Pacienții erau mobili, mergeau cu sarcină maximă pe membrele inferioare fără sprijin suplimentar. Fixarea pelvisului în LSI - $58,83 \pm 1,31$ zile.

LSII a inclus pacienții cu fracturile pelvine de tip B1, B2 și fracturile acetabulare (fig. 4). ISS = $34,52 \pm 0,11$ puncte. Pacienții au prezentat o

reacție pronunțată la traumă prin hemodinamică instabilă pe termen scurt, pierderi moderate de sânge. Intervențiile chirurgicale de restabilire a inelului pelvin (fig. 5) erau efectuate după rezolvarea leziunilor severe ale organelor interne. Consolidarea fragmentelor osoase ale inelului pelvin tip B se deosebea de grupul anterior prin tabloul radiologic al osteogenezei reparatorii și diferență în locul consolidării fracturii (fig. 6). Fixarea fragmentelor în dispozitivul de repoziționare și fixare a oaselor pelvine în medie a durat $63,51 \pm 1,21$ zile. În 4 cazuri, perioada de fixare s-a prelungit din cauza consolidării incomplete a fracturii.

Analiza tabloului radiologic a consolidării fracturilor pelvine de tip C la pacienții LSIII (fig. 7), a constatat că în cazuri în care s-a format un contact strâns între fragmente la toate nivelurile de fracturi sau s-a păstrat fisura interfragmentară $< 2-2,5$ mm, la 4 săptămâni după osteosinteză, capetele fragmentelor au



Figura 1. Radiograma bazinului, incidența AP: fractura oaselor pelviene tip "fluture" (A2.3), cu deplasarea moderată a fragmentelor oaselor pubiene și ischiatice.

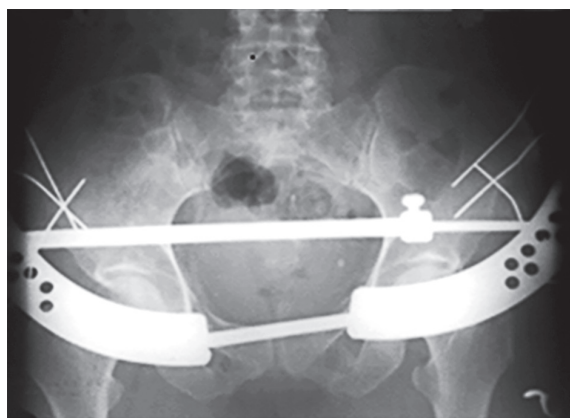


Figura 2. Radiograma bazinului, incidența AP: peste 2 săptămâni după osteosinteză cu dispozitiv de fixare externă: se observă scădere a clarității conturilor fragmentelor osoase, vualarea fisurii interfragmentare.



Figura 3. Radiograma bazinului, incidența AP: fractura consolidată a oaselor pelviene tip A; în zonele de consolidare se observă îngroșarea stratului cortical și creșterea densității optice.



Figura 4. Fragment al radiogramei bazinului, incidența AP: fractura oaselor pelviene tip B și fractura cominutivă a acetabului drept cu deplasarea fragmentelor și subluxația capului femural.

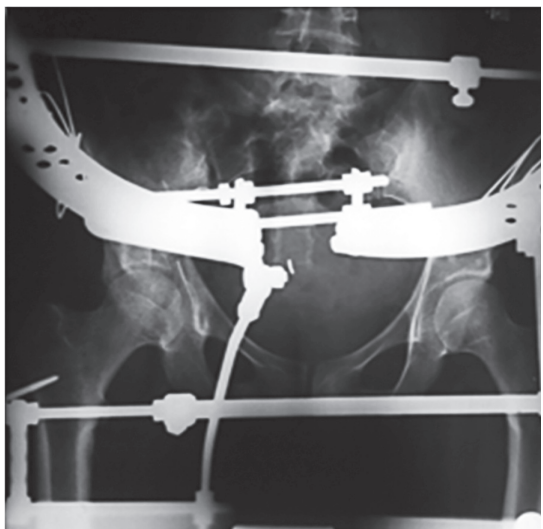


Figura 5. Radiograma bazinului, incidența AP, peste o lună după osteosinteză externă a pelvisului și femurului drept și corecția fragmetelor: conturile inelului pelvin s-au restabilit, zonele de consolidare acoperite cu formațiuni periostale.



Figura 6. Radiograma bazinului, incidența AP, peste 6 luni după osteosinteză externă: conturile intrării în bazinul mic sunt restabilite, structura articulației coxo-femorale păstrată, liniile de fracturi nu se determină, se observă formarea stratificărilor moderate ale calusului periostal în zonele de consolidare a fragmentelor.



Figura 7. Radiograma bazinului, incidența AP: fractura oaselor bazinului tip C cu deplasare verticală a hemipelvisului stâng și diastaza între oasele pubiene 83 mm.

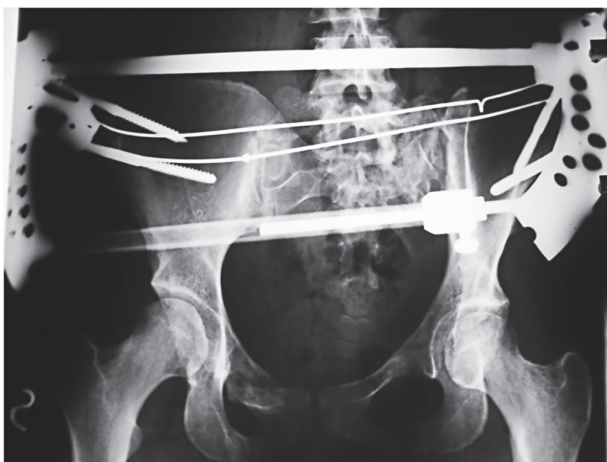


Figura 8. Radiograma bazinului, incidența AP: peste 4 săptămâni după osteosinteză cu dispozitiv de fixare externă varianta tijă-broșe, fixarea semiinelului posterior cu broșe Ilizarov cu suport.



Figura 9. Radiograma bazinului, incidența AP: fractura oaselor bazinului tip C, peste 1,5 ani după îndepărtarea fixatorului extern: zonele de consolidare a fragmentelor se determină după îngroșarea nesemnificativă a oaselor.

căpătat un contur mai puțin clar (fig.8). Linia de fractură s-a îngustat din cauza concreșterii regeneratului osos de la capetele fragmentelor în spațiul interfragmentar. Formarea osului periostal în zone separate și la capetele fragmentelor a fost determinată sub formă de umbre delicate asemănătoare norilor. În cazul fracturilor cominutive, însoțite de o deplasare pronunțată a fragmentelor și expunerea capetelor acestora, formarea țesutului periostal nu s-a manifestat radiografic, s-a determinat osteoporoza regională a capetelor fragmentelor. Perioada de fixare a inelului pelvin în dispozitivul extern în LS III a constituit $59,21 \pm 1,28$ zile. Monitorizarea pacienților a arătat că la 3 luni după trauma, în zona fracturilor pelvine, procesul de reorganizare a regenerării osoase s-a continuat: stratificările periostale de la capetele fragmentelor au devenit mai dense, fisurile dintre ele au fost umplute cu țesut osos mai poros decât structura stratului cortical. Până la sfârșitul a 4 luni după osteosinteză s-a observat o tendință de nivelare a imaginii radiologice între grupurile de pacienți, cu formarea de țesut osos matur și scăderea progresivă a stratificărilor periostale în toate zonele de consolidare [1, 4, 7, 11]. Tabloul clinic și radiologic al îmbinării fracturii în grupurile aflate într-un stadiu incipient a avut unele diferențe, dar după stabilizarea finală a inelului pelvin, a existat o nivelare a severității și a momentului de recuperare a funcției.

Rezultatele tratamentului au fost evaluate folosind scala lui S.A. Majeed [2-5]. Principalele caracteristici ale eficacității metodei de tratament pot fi considerate reabilitarea medicală și socială a pacienților, care se caracterizează prin trei indici: rezultate imediate ale tratamentului chirurgical, rezultate la distanță, erori și complicații identificate [2-5, 8, 12-14]. La externarea (zile-pat $28,57 \pm 21,04$), pacienții se puteau ridica singuri din pat, se deplasau cu ajutorul sprijinului suplimentar. Până la sfârșitul perioadei de fixare, gradul de restabilire a funcției de susținere și dinamică a inelului pelvin a crescut. Rezultate excelente imediate ale tratamentului au fost constatate la 75(36,23%) pacienți, bune la 67(32,36%), satisfăcătoare- 62(29,95%) și nesatisfăcătoare la 3(1,44%) pacienți. Analiza rezultatelor la distanță ale tratamentului chirurgical (fig. 9) la pacienții cu traumatism pelvin a fost efectuată la 154(74,39%) pacienți, în perioada 1,5-16 ani după traumatism. Toți pacienții au realizat consolidarea osoasă completă a oselor pelvine, oselor lungi și recuperarea lor funcțională: pacienții se ridică și merg, mențin stabilitatea funcțională a extremităților și inelului pelvin în timpul efortului fizic [3, 6, 8-10]. Rezultatele la distanță au fost apreciate la 67(43,5%) pacienți cu fracturi pelvine de tip A, 39 (25,32%) pacienți cu fracturi de tip B și 48(31,16%) pacienți cu fracturi de tip C. Rezultate bune ale tratamentului s-au constatat la 105(68,18%)

pacienți, satisfăcătoare la 46(29,87%), nesatisfăcătoare la 3(1,94%) pacienți. Complicațiile s-au depistat la 26(16,88%) pacienți, au fost eliminate în timpul tratamentului și nu au afectat rezultatul final. Pacienți (n=5) au necesitat intervenții chirurgicale suplimentare repetate cu schimbarea elementului de fixare.

Diagnosticarea leziunilor inelului pelvin are scop identificarea tuturor focarelor traumatiche, caracterului leziunii, prezența deplasării fragmentelor și aprecierea hemoragiei intrapelvine [2, 8, 12]. Trebuie de remarcat faptul că posibilitățile de diagnosticare radiologică a leziunilor inelului pelvin s-au extins semnificativ după aplicarea radiografiei în mai multe proiecții, ce a făcut posibilă examinarea a inelului pelvin în perioada acută a bolii traumatiche, fără schimbarea poziției pacientului grav, excluzând crearea situației periculoase pentru viața [2, 3, 5, 6-10, 14]. Rezultatele obținute ale examinării radiologice au făcut posibilă analiza structurală și funcțională a leziunilor inelului pelvin, monitorizarea procesului de consolidare în dinamică, după necesitate corecția fragmentelor, folosind dispozitiv de fixare externă, pentru consolidarea oaselor pelvine în cel mai scurt timp.

Concluzii

Metodele moderne de diagnosticare funcțională radiologică fac posibilă stabilirea deplasării fragmentelor, gradului de dereglare a stabilității inelului pelvin și determinarea leziunilor ascunse.

Analiza rezultatelor datelor clinice și radiologice de consolidare a fracturilor pelvine indică faptul, că corectarea adecvată a fragmentelor osoase ale inelului pelvin cu dispozitiv de fixare externă este posibilă în toate cazurile și trebuie considerată ca metoda principală de tratament.

Imaginelor radiologice a consolidării fracturilor permit monitorizarea în mod clar procesului de consolidare a oaselor pelvine, efectuarea corecției necesare și determinarea corectă a perioadei de fixare.

Bibliografie

1. Albrektsson T, Johansson C. *Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration*. Eur Spine J. 2001;10, (Supl 2):S96-101.
2. Cullinane DC, et. al. *Eastern Association for the Surgery of Trauma practice management guidelines for hemorrhage in pelvic fracture--update and systematic review*. J Trauma. 2011;71(6):1850-68.
3. Djaja YP, et. al. *The management of pelvic ring fractures in low-resource environments: review*. Eur J Orthop Surg Traumatol. 2023;33(3):515-523.
4. Feller L, et. al. *Osseointegration: biological events in relation to characteristics of the implant surface*. SADJ. 2014;69(3):114-7.
5. Halawi MJ. *Pelvic ring injuries: surgical management and long-term outcomes*. J Clin Orthop Trauma, 2016; 7:1-6.

6. Leone E, et al. *Imaging Review of Pelvic Ring Fractures and Its Complications in High-Energy Trauma*. Diagnostics (Basel). 2022;12(2):384.
 7. Marx RE. *Bone and bone graft healing*. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2007;19(4):455-66.
 8. Moskowitz EE, et.al.. *Preperitoneal pelvic packing is effective for hemorrhage control in open pelvic fractures*. Am J Surg. 2018;215(4):675-677.
 9. Nair V, et. al. *Efficacy of Postoperative Radiographs After Intramedullary Nailing of the Tibia and Femur: When Are They Useful?* J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev. 2023;7(6):e23.00069.
 10. Paireon P, Ossendorf C, Kuhn S, Hofmann A, Rommens PM. *Intramedullary nailing after external fixation of the femur and tibia: a review of advantages and limits*. Eur J Trauma Emerg Surg. 2015;41(1):25-38.
 11. Rodham PL, Giannoudis VP, Kanakaris NK, Giannoudis PV. *Biological aspects to enhance fracture healing*. EFORT Open Rev. 2023;8(5):264-282.
 12. Rommens PM, Wagner D, Hofmann A. *Minimal Invasive Surgical Treatment of Fragility Fractures of the Pelvis*. Chirurgia (Bucur). 2017;112(5):524-537.
 13. Rupp M, Biehl C, Budak M, Thormann U, Heiss C, Alt V. *Diaphyseal long bone nonunions - types, aetiology, economics, and treatment recommendations*. Int Orthop. 2018;42(2):247-258.
 14. Vardon F, et.al. *Prise en charge initiale en réanimation des traumatisés graves du bassin [The initial management in intensive care of pelvic ring injury patients]*. Ann Fr Anesth Reanim. 2014;33(5):344-52.
- Studiul a fost realizat în cadrul proiectelor nr. 20.80009.8007.07, nr. 20.80009.8007.11, Program de Stat 2020-2023.*

CZU: 616.718.19-001.5+616.6-001.3

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.26>

POLITRAUMA: FRACTURILE OASELOR BAZINULUI ŞI LEZIUNILE APARATULUI URINAR

Anna KUSTUROVA^{2,3}, dr. în şt. med., conf. univer.,

Irina PALADII¹, dr. în şt. med.,

Vladimir KUSTUROV^{1,3}, dr. hab. în şt. med., conf. cercet.,

Sergiu POGONEA⁴, medic urolog

¹Laboratorul de Chirurgie hepato-pancreato-biliară,

²Catedra de Ortopedie şi traumatologie, IP Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu”,

³Laboratorul Politrauma, IMSP Institutul de Medicină Urgentă, Chişinău, Republica Moldova

e-mail: anna.kusturova@usmf.md, irina.paladii@usmf.md

Rezumat.

Scop. Determinarea particularităţilor conduitei pacienţilor cu fracturile oaselor pelvine şi leziunile organelor urinare.

Material şi metode. Efectuat studiu retrospectiv, analizate 61 de fişe medicale ale pacienţilor cu politrauma - leziunile inelului pelvin şi organelor aparatului urinar.

Rezultate. În baza studiului identificate principalele aspecte tactice în conduita acestor pacienţi: stabilizarea stării generale a pacienţilor, fixarea precoce a inelului pelvin cu dispozitiv extern, restabilirea integrităţii vezicii urinare, drenarea vezicii urinare şi acumulării patologice a urinei în cavitatea bazinului.

Concluzii. Rezultatele preventive ale tratamentului bolnavilor cu politrauma – leziunile inelului pelvin şi organelor urinare indică faptul că o corecţie chirurgicală adecvată şi timpurie a bazinului cu dispozitiv de fixare externă şi restabilirea integrităţii vezicii urinare este posibilă în aproape toate cazurile. Pentru acest lucru, este nevoie de echipamente speciale, personal calificat şi instruit corect.

Cuvinte cheie: politraumatism, fracturile bazinului, traumatism sistemului urinar.

Summary. Polytrauma: pelvic fractures and lesions to the urinary system.

Purpose. Determination of the management particularities in polytrauma patients with pelvic fractures and the urinary organs injuries.

Material and methods. A retrospective study was carried out, 61 medical records of the patients with polytrauma: injuries of the pelvic ring and urinary system were analyzed.

Results. Based on the study, the main tactical aspects in the conduct of patients were identified: stabilization of the general condition of patients, early fixation of the pelvic ring with external device, restoration of the integrity of the urinary bladder, drainage of the urinary bladder and pathological accumulation of urine in the pelvic cavity.

Conclusions. The preventive results of the treatment of polytraumapacients with lesions of the pelvic bones and urinary system indicates that early surgical correction of the pelvic ring with an external fixation device and the restoration of the integrity of the urinary bladder is possible in almost all cases. This requires special equipment, qualified and trained personnel.

Keywords: polytrauma, pelvic fracture, lesions to the urinary system.

Резюме. Политравма: переломы костей таза и повреждения мочевого выделительной системы.

Цель. Определение особенностей ведения пациентов с переломами костей таза и травмой мочевого выделительной системы.

Материал и методы. Проведено ретроспективное исследование лечения 61 пострадавшего с политравмой – с повреждением тазового кольца и органов мочевого выделительной системы.

Результаты. В ходе исследования были определены основные тактические аспекты ведения данных пациентов: стабилизация общего состояния больных, ранняя фиксация тазового кольца наружным аппаратом, восстановление целостности мочевого пузыря, дренирование мочевого пузыря и патологических скоплений мочи в полости малого таза.

Выводы. Результаты лечения пациентов с политравмой, с переломами костей таза и повреждениями органов мочевого выделительной системы свидетельствуют о том, что адекватная и ранняя хирургическая коррекция тазового кольца аппаратом внешней фиксации и восстановление целостности мочевого пузыря возможны практически во всех случаях. Для этого необходимо специальное оборудование, квалифицированный и обученный персонал.

Ключевые слова: политравма, перелом таза, повреждение мочевого выделительной системы.

Introducere.

Leziunile asociate ale inelului pelvin și ale organelor bazinului mic sunt o problemă actuală în chirurgia de urgență, traumatologie și urologie [1-10]. Dificultățile se explică prin faptul că această asociere se dezvoltă ca urmare a unui traumatism de energie înaltă [1-3], însoțit de o traumatizare semnificativă a organelor și țesuturilor din această zonă, cu dezvoltarea șocului traumatic și necesită participarea activă a specialiștilor din diverse domenii: traumatologie, urologie, chirurgie, reanimatologie și alte specialități. Conform literaturii de specialitate, principalul mecanism de traumatizare în care sunt posibile leziuni atât de grave ale oaselor pelvine sunt accidente de circulație [1-3, 5, 6]. Mortalitatea pacienților la locul accidentului și în timpul transportării cu traumatism pelvin asociat atinge până la 60% [2-6, 8, 10]. Principala cauză a deceselor în stadiu incipient a bolii traumatice este hemoragia necontrolată din vasele oaselor pelvine și plexurile venoase, care nu sunt diagnosticate și leziunile concomitente nedepistate și netratate -ale vezicii urinare, intestinului, ce provoacă complicații septico-purulente [11-13]. Asocierea leziunilor organelor urinare și fracturilor inelului pelvin constituie de la 4,4% la 17,26% din toate leziunile asociate. Necâtând la acordarea ajutorului specializat, unii pacienți rămân cu invaliditate [2-5, 9-11].

Scop.

Determinarea particularităților conduitei pacienților cu fracturile oaselor pelvine și traumatizarea organelor urinare.

Material și metode.

S-a efectuat studiu retrospectiv a 61 fișe medicale ale pacienților cu politrauma - leziunea organelor urinare și fracturile oaselor inelului pelvin, tratați în Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, în anii 2014-2022. Bărbați/femei – 55/6. Vârsta medie $37,34 \pm 11,66$ ani. Trei pacienți se aflau în trimestru II al sarcinii cu fractura bazinului tip A (n=2), tip C (n=1). Cauzele traumatismului: accidente de circulație - 49(80,32%), catatrauma - 9(14,75%), prăbușirii masive a zidurilor cu compresia masivă a regiunii pelvine - 3(4,91%). În stare de șoc au fost spitalizați 53(86,88%) pacienți. La spitalizare s-a efectuat examinarea complexă: examenul clinic, de laborator, USG, radiografie, CT, etc. Tipul fracturii pelvine a fost determinat conform clasificării AO/ASIF: tip A - 6(9,83%), tip B - 32(52,45%), tip C - 23(37,7%) pacienți. Leziunile peretelui vezicii urinare diagnosticate în 33(54,09%), rupturile uretrale la 12(19,67%) pacienți. În 9(14,75%) cazuri s-a determinat asocierea leziunilor uretrei și vezicii urinare, în 7(11,47%) cazuri, dereglarea integrității vezicii urinare asociată cu traumatism renal, contuzia

vezicii urinare diagnosticată la 22(36,06%) pacienți. ISS=36,84±6,56 puncte.

La toți pacienții internați s-a acordat ajutorul necesar la etapa de reanimare, împreună cu examinarea complexă a traumatizaților. Diagnosticarea leziunilor multiple s-a efectuat prin examinarea accidentatului, anamneza, parametrii de laborator, radiografia oaselor pelvine în incidența anteroposterioară, tomografie computerizată în regim "trauma series". Cistografia retrogradă a fost combinată cu tehnica lui Zeldovich pentru diagnosticarea leziunilor vezicii urinare. Radiografiile au fost realizate în incidența anteroposterioară, pânăși după golirea vezicii urinare, pentru determinarea răspândirii patologice a urinei. În cazul rupturilor peretelui posterior al vezicii urinare la radiografie după golirea se determină substanța de contrast în țesuturile paravezicale. În caz de necesitatea intervențiilor reconstructive ale oaselor pelvine se efectua radiografia poliproiecțională a inelului pelvin și acetabului după Judet, tomografie computerizată a oaselor pelvine cu reconstrucție 3D.

Tipul fracturii pelvine a fost determinat conform clasificării AO/ASIF [1, 2]. Fracturile oaselor pelvine ale semiinelului anterior de tip A s-au constatat la 6(9,83%) pacienți, la 3(4,91%) pacienți constată fractură transversală a sacului (S2-3), starea generală la internare corespunzător gravității traumatismului cu hemodinamica stabilă. La 32(52,45%) pacienți au fost determinate fracturi rotațional instabile ale inelului pelvin, de tip B, cu o reacție mai accentuată la traumatism, hemodinamica instabilă, stabilizată timp 2-3 ore după măsurile antișoc. Leziunile inelului pelvin vertical instabile, de tip C, s-au diagnosticat la 23(37,7%) pacienți, cu parametrii hemodinamici instabili, transferați imediat la secția de terapie intensivă. La 9(14,75%) pacienți, leziunile inelului pelvin erau asociate cu fracturi acetabulare.

Leziunile peretelui vezicii urinare diagnosticate în 33(54,09%), rupturile uretrei la 12 (19,67%) pacienți. În 9(14,75%) cazuri s-a determinat asocierea leziunilor uretrei și vezicii urinare, în 7 (11,47%) cazuri s-a diagnosticat dereglarea integrității vezicii urinare asociată cu leziunea rinichilor. Leziunile peretelui vezicii urinare, erau frecvent sub forma unei fante longitudinale, de dimensiuni reduse, localizate pe apexul peretelui posterior. Leziunile peretelui vezicii urinare cu o dimensiune >10 mm în timpul reviziei se diagnostica ușor. Pentru determinarea leziunilor punctiforme, s-a utilizat introducerea a 4-5 ml soluție albastru de metilen 1% și soluție fiziologică care au fost injectate în cavitatea vezicii urinare prin uretră, fiind posibilă determinarea leziunilor multiple ale peretelui vezicii urinare în 3(4,91%) cazuri. Contuzia vezicii urinare a fost diagnosticată la 22(36,06%)

pacienţi, însoţită de durere şi hematurie timp de 3-5 zile. La unii pacienţi hematuria a reluat după relocalizarea pacienţilor în pat.

Fracturi ale oaselor tubulare lungi s-au constatat la 36(59,01%) pacienţi. Traumatismul cutiei toracice a fost diagnosticat la 37 (60,65%) pacienţi, traumatism cranio-cerebral la 27 (44,26%) pacienţi cu severitate uşoară şi medie, leziuni ale organelor abdominale la - 11(18,03%) pacienţi. Gradul severităţii leziunilor după scara ISS în medie ISS=36,84±6,56 puncte.

Tratamentul specializat al pacienţilor cu fracturile pelvine asociate se efectua cu măsuri antişoc – stoparea hemoragiei, terapia cu perfuzie-transfuzie, stabilizarea precoce a inelului pelvin, fiind efectuate simultan cu diagnosticarea pe etape. Tactica chirurgicală a fost determinată de tipul de fractură pelvină, de caracterul leziunilor vezicii urinare şi de prezenţa leziunilor altor organe. Contuziile izolate şi rupturile incomplete ale peretelui vezicii urinare au fost tratate conservativ. Indicată regim la pat, hemostatice, analgetice şi antiinflamatoare. Pentru 8(13,11%) pacienţi s-a aplicat cateter urinar permanent timp de 7-10 zile pentru eliminarea cheagurilor de sânge şi prevenirea ruperii vezicii urinare în două etape. Tratamentul leziunilor masive ale peretelui vezicii urinare s-a efectuat prompt prin intervenţii chirurgicale, prin restabilirea integrităţii vezicii urinare şi stabilizarea inelului pelvin. În cazul rupturii extraperitoneale ale vezicii urinare se efectua laparotomia mediană inferioară, suturarea rupturilor vezicii urinare cu aplicarea suturii în două straturi, fără implicarea mucoasei, formarea epicistostomei, în care s-a introdus cateter Foley pentru eliminarea urinei şi drenarea ţesutului paravezical. Epicistostoma a funcţionat timp de 2-3 săptămâni, până la cicatrizarea plăgii vezicii urinare. În cazul rupturilor uretrei, intervenţia s-a limitat la aplicarea fistulei suprapubiene. În 3 cazuri, s-a aplicat cateter sub formă de „gogoasă” cu efect pozitiv. Restabilirea permeabilităţii uretrei amân timer de 2-4 luni, până la restabilirea integrităţii şi suportabilităţii inelului pelvin. În timpul laparotomiei s-a efectuat corecţia parţială şi completă a fragmentelor osoase ale semiinelului anterior din bazinul mic sub control vizual, ceea ce a simplificat mult tehnica de osteosinteză suplimentară a bazinului.

Pacienţii cu fractură pelvină de tip B2, cu compresie laterală, cu deplasare uşoară şi fractură transversală a osului sacru - 9 (14,75%) au fost trataţi conservativ, plasaţi în poziţia Volkovich. O atenţie specială a fost acordată pentru 2 gravide cu fractura bazinului tip A, fiind aplicat tratament conservativ – plasarea în poziţia Volkovich, pentru prevenirea naşterii premature. Gravidele (n=2) cu leziune pelvine de tip A, au suportat operaţia cezariană la 28 de săptămâni de

gestaţie, noul născuţi vii (< 3 kg), Apgar 5- 6 puncte. Indicaţii pentru operaţie cezariană, în urma leziunilor pelvine, au fost deformaţiile posttraumatice ale inelului pelvin şi prezenţa calusului, care au împiedicat naşterea naturală. La o gravidă după accident rutier s-a diagnosticat fractura bazinului tip C cu fractura osului sacru, femurului; leziunea vezicii urinare. Gravitatea traumatismului pacientei cu fractura bazinului tip C ISS=41 puncte. În mod urgent s-a efectuat cezariana, măsuri de resuscitare, stabilizarea oaselor bazinului şi femurului cu instalarea dispozitivului de fixare externă. Pacienţilor cu leziuni instabile ale inelului pelvin, după tratarea leziunilor vezicii urinare, a fost efectuată stabilizarea oaselor bazinului cu dispozitiv de fixare externă. În cazul fracturilor pelvine tipul A2.3 şi B1.1, cu deplasare nesemnificativă şi nedeterminată a fragmentelor osoase, fixarea bazinului de către dispozitivul tijat extern a fost cea mai acceptabilă şi eficientă. În acelaşi timp, pe masa de operaţie s-a obţinut corecţia şi fixarea stabilă a fragmentelor osoase şi s-au creat condiţii optime pentru regenerarea reparativă a ţesuturilor lezate cu o traumatizare minimă. Într-un caz s-a determinat deplasarea secundară a unui fragment din osul pubian, care a necesitat utilizarea osteosintezei osoase combinate într-un termen mai tardiv. În cazurile fracturii pelvine de tip B cu o deplasare fixă a fragmentelor, precum şi asocierea lor cu fracturi acetabulare (n=3), s-au indicat măsuri de înlăturarea compresiei şi în asociaţie lor cu intervenţiile de recuperare în focarele traumei. Fracturile pelvine de tip C - 23 (37,7%) pacienţi au constituit cel mai sever grup al studiului. Fracturile însoţite de instabilitate orizontală şi verticală, şoc cauzat de durere şi pierderi severe de sânge. În 50% cazuri, constatate leziuni ale cutiei toracice, cu fracturi multiple ale coastelor, hemo- sau pneumotorace, leziuni abdominale închise cu traumatizarea splinei (n=3), rinichilor (n=1) şi vezicii urinare (n=8). La o 1/3 dintre pacienţi au fost diagnosticate fracturi ale membrelor. După examinarea complexă a pacienţilor şi aplicarea măsurilor de resuscitare, s-a efectuat intervenţii chirurgicale urgente pe organele abdominale cu stabilizarea inelului pelvin cu dispozitiv de fixare externă. Pacienţilor cu leziuni pelvine asociate care au suportat pierderi de sânge masive şi intervenţii de urgenţă, cu scopul de corecţie a volumului sângelui circulant şi echilibrul hidro-salin prelungeşte terapia de perfuzie-transfuzie timp de 3-5 zile, poziţia în pat schimbată regulat, exerciţii de respiraţie. După operaţie, pacienţilor li s-a acordat timp pentru adaptare psihologică la nouă lor stare şi după câteva zile, dacă a fost necesar, efectuată repoziţia finală a fragmentelor osoase, ceea ce nu a provocat o reacţie negativă. În cazul epicistostomei funcţionale, s-a acordat o atenţie

deosebită plasării porțiunii exterioare a cateterului, stării țesuturilor moi lângă ieșirea cateterului și intrarea elementelor de fixare în osul pelvin, schimbând constant pansamente sterile pentru prevenirea infecției țesuturilor moi.

Traumatismele multiple ale membrelor au fost tratate chirurgical. În cazul fracturilor unilaterale ale pelvisului și diafizei femurale, aplicat dispozitiv tijat extern, ceea ce a făcut posibilă obținerea stabilității necesare a fragmentelor cu un număr minim de elemente de fixare. În fracturile gambei, a fost preferat aparatul Ilizarov, fracturile membrelor superioare tratate prin osteosinteză internă. Pentru prevenirea escarilor la pacienți cu fracturi multiple, aplicate saltele speciale cu suspendarea membrelor și pelvisului pacientului către "rama balcanică" de către dispozitive externe care fixează pelvisul și membrele.

După compensarea stării generale, la pacienții cu deplasare reziduală a fragmentelor osoase ale pelvisului a fost remontați dispozitivul de fixare și s-a efectuat o repoziție treptată până la adaptarea satisfăcătoare a fragmentelor osoase. Perioada de repoziție în dispozitiv a atins 12-14 zile. Apoi, segmentele posterioare ale pelvisului au fost fixate în direcția opusă cu tije. Pacienților cu fracturi acetabulare s-a efectuat o repoziție deschisă și osteosinteză internă. În cazul etanșării suficiente, epicistoma nu a fost o contraindicație pentru efectuarea unei intervenții chirurgicale asupra aparatului locomotor.

Rezultate.

În timpul tratamentului, cu scopul restabilirii precoce a funcției de sprijin, tuturor pacienților s-a indicat un complex de exerciții fizice menite să restabilească respirația și menținerea funcției sistemului cardiovascular, întărirea mușchilor membrelor și bazinului. După repoziția finală și obținerea fixării stabile a inelului pelvin cu dispozitivul extern timp de 2-3 zile, pacienții puteau să se așeze în pat, să se ridice și să meargă cu sprijin suplimentar, cu efort dozat pe jumătatea traumatizată a bazinului. La momentul externării, toți pacienții se deplasau independent, cu excepția pacienților cu fracturi multiple ale extremităților superioare și inferioare. Evaluarea rezultatelor tratamentului s-a realizat folosind scorul S.A. Majeed (1989) [1-2], elaborat pentru pacienții cu traumatism pelvin, în baza indicilor de restabilirea funcției bazinului și a organelor pelvine în decurs de 12 luni după operație. Rezultatele tardive au fost studiate la 61 pacienți cu fracturi pelvine și traumatismul sistemului urinar. Rezultate pozitive obținute în 62,29% (n=38), satisfăcătoare - 34,42% (n=21) și nesatisfăcătoare - 3,27% (n=2).

Dintre complicațiile postoperatorii ale vezicii urinare, s-a constatat insuficiență stomei cu intervenția chirurgicală repetată. În cazurile traumatismului pel-

vin înregistrate inflamația țesuturilor moi în zona de intrare a elementului de fixare a dispozitivului extern în 4 (6,55%) cazuri, inflamația stopată prin metode conservative. La 1 pacient cu fractură bazinului tip "open book" însoțită de fractură comminuită deschisă a osului pubic și ischiatic în perioada postoperatorie tardivă s-a dezvoltat o formă fistulară de osteomielită pubiană pe această parte. Procesul stagnat după rezecția zonei infectate a osului, funcția de suport al bazinului nu a fost afectată. Durata medie de spitalizare a constituit $49,62 \pm 17,27$ zi/pat.

Discuții.

Rezultatele studiului confirmă datele literaturii de specialitate privind gravitatea și complexitatea semnificativă a leziunilor oaselor pelvine și al tractului urinar din cadrul politraumei [1-13]. Principala cauză a traumatismului este accidentul rutier [1-3, 5, 6]. Respectarea strictă a regulilor de "damage control" permite salvarea vieții pacientului [1-2, 13]. Utilizarea extinsă a dispozitivelor de fixare externă, nu numai în scopul stabilizării primare, dar și în scopul repoziției deplasării oaselor pelvine, ajută la prevenirea posibilelor complicații aparente în urma osteosintezei deschise și la o activare maximală a pacienților. Osteosinteza pelvină este posibilă după organizarea hematomului retroperitoneal. Principalele caracteristici ale eficienței tacticii de tratament utilizate sunt reabilitarea medicală și socială a pacienților politraumatizați cu leziunile oaselor bazinului și ale căilor urinare, care sunt determinate de trei indici: rezultatele imediate ale tratamentului chirurgical, rezultatele la distanță, erorile identificate și complicațiile [4, 6-9]. În timpul tratamentului pacienților cu politraumatism ale oaselor bazinului și a sistemului urinar, au fost identificate dificultăți și diverse complicații la 7 (11,47%) pacienți cu toate acestea, ajustările la timp ale procesului de reabilitare au făcut posibilă eliminarea lor și rezultatul final nu a afectat tratamentul.

Concluzii

Studiu rezolvă un șir de dificultăți pentru cercetări ulterioare cu privire la timpul și metodele osteosintezei primare și finale a oaselor pelvine și restabilirea funcției tractului urinar, a cărei soluție va oferi recuperarea precoce a pacienților cu aceste leziuni complicate.

În baza rezultatelor unei analize clinice preliminare a tratamentului pacienților cu politrauma oaselor pelvine și sistemului urinar, definim, că corectarea chirurgicală adecvată a inelului pelvin și restabilirea integrității vezicii urinare este posibilă în aproape toate cazurile. Pentru a face acest lucru, avem nevoie de anumite echipamente, personal calificat și instruit corect.

Bibliografie

1. Coccolini F, Stahel PF, Montori G, Biffl W, Horer TM, etc. *Pelvic trauma: WSES classification and guidelines*. World J Emerg Surg, 2017;12:5.
2. Klingebiel FK, Hasegawa M, Parry J, etc.; SICOT Trauma Research Group. *Standard practice in the treatment of unstable pelvic ring injuries: an international survey*. Int Orthop, 2023.
3. Huang W, Qin S, Sun Y, Yin S, Fan X, Huang Q, Chen T, Liang H. *Establishment of multiple organ dysfunction syndrome early warning score in patients with severe trauma and its clinical significance: a multicenter study*. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, 2018; 30(1):41-46.
4. Pizanis A., Pohlemann T., Burkhardt M., Aghayev E., Holstein J.H. *Emergency stabilization of the pelvic ring: Clinical comparison between three different techniques*. Injury, 2013; 44:1760-1764.
5. Holstein J.H., Culemann U., Pohlemann T. *What are predictors of mortality in patients with pelvic fractures?* Clin Orthop Relat Res., 2012; 470: 2090-2097.
6. Dong J.L., Zhou D.S. *Management and outcome of open pelvic fractures: A retrospective study of 41 cases*. Injury, 2011; 42(10): 1003-1007.
7. Ramasamy A, Evans S, Kendrew J, et al. *The open blast pelvis: the significant burden of management*. J Bone Joint Surg Br, 2012; 94: 829–35.
8. Klemm J, Marks P, Dahlem R, Riechardt S, Fisch M, Vetterlein MW. *Operative Versorgung von Harnröhrenverletzungen nach pelvinen Traumata [Contemporary management of pelvic fracture urethral injuries]*. Urologie, 2022; 61(6):602-608.
9. Horiguchi A. *Management of male pelvic fracture urethral injuries: Review and current topics*. Int J Urol. 2019; 26(6):596-607.
10. St. Brown., Ellen Mozurkewich. *Trauma during pregnancy*. Am. J. Obstet Gynecol, 2013;40:47-57.
11. Mair OA, Himmler M, Brunnemer S, Faymonville C, Honeck P, Horn T, Biberthaler P, Hanschen M. *Positive Predictive Factors for Urogenital Injuries in Severely Injured Patients with Pelvic and Spinal Fractures: Introducing the UPPS Scoring System*. Medicina (Kau-nas), 2022; 58(11):1583.
12. Mortelmans D., Messaoudi N., Jaekeis J., Bestman R., Pauli S., Van Cleemput M. *Laparoscopic repair of intraperitoneal bladder rupture after blunt abdominal trauma*. J Urology, 2014; 11(1): 1338-1340.
13. Radvinsky DS, Yoon RS, Schmitt PJ, Prestigiacomo CJ, Swan KG, Liporace FA. *Evolution and development of the Advanced Trauma Life Support (ATLS) protocol: a historical perspective*. Orthopedics. 2012 Apr;35(4):305-11.

Studiul a fost realizat în cadrul proiectelor nr. 20.80009.8007.07, nr. 20.80009.8007.11, Program de Stat 2020-2023.

CZU: 617.58-005.4-036.11-089.819

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.27>

CARACTERISTICILE CLINICE ȘI COMORBIDITĂȚILE PACIENȚILOR CU ISCHEMIE ACUTĂ A EXTREMITĂȚILOR REVASCULARIZAȚI ÎN MOD URGENT: STUDIU PROSPECTIV

Alexandru PREDENCIUC, doctorand, medic chirurg vascular,

Vasile CULIUC, dr în șt. med., conf. univ.,

Dumitru CASIAN, dr. hab. în șt. med., conf. univ.

Catedra de chirurgie generală-semiologie nr.3, IP USMF „Nicolae Testemițanu”;
Secția Chirurgie Vasculară, IMSP Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Moldova

e-mail: alexandrupredenciuc@gmail.com

Rezumat. Ischemia acută reprezintă o stare critică, ce pune în pericol viabilitatea segmentului anatomic implicat, și survine atunci când există o diminuare bruscă a fluxului de sânge către o extremitate. Această condiție clinică necesită intervenție de urgență pentru a preveni evoluția către faza ireversibilă a procesului și potențiala pierdere a membrului. Studiarea caracteristicilor clinico-demografice la pacienții cu ischemie acută este crucială pentru prevenirea, diagnosticarea și gestionarea eficientă a acestei afecțiuni. Abordarea curativă adaptată individual, cu selectarea strategiilor de management în funcție de datele clinice și comorbidități ar putea ameliora rezultatele tratamentului. Articolul de față reflectă caracteristicile clinice evaluate la 266 pacienți cu ischemie acută a extremităților supuși revascularizării urgente.

Cuvinte cheie: ischemia acută a extremităților, comorbidități, revascularizare urgentă.

Summary. Clinical characteristics and comorbidities of the patients with acute limb ischemia revascularized in emergency: a prospective study.

Acute ischemia is a critical condition that occurs when there is a sudden decrease in arterial blood flow to an extremity and threatens its viability. This clinical condition requires urgent intervention to prevent the development of irreversible ischemia and possible loss of a limb. Analysis of the clinical and demographic characteristics of patients with acute ischemia is crucial for the effective prevention, diagnosis and treatment of this medical emergency. An individualized treatment approach with a choice of management strategy in accordance with clinical data and comorbidities can improve treatment outcomes. This article reflects the clinical characteristics assessed in 266 patients with acute limb ischemia who underwent urgent revascularization.

Keywords: acute limb ischemia, comorbidities, urgent revascularization.

Резюме. Клиническая характеристика и сопутствующие заболевания у пациентов с острой ишемией конечностей, реваскуляризированных в срочном порядке: проспективное исследование.

Острая ишемия является критическим состоянием, возникающим при внезапном снижении притока артериальной крови к конечности, и ставящим под угрозу её жизнеспособность. Данное клиническое состояние требует срочного вмешательства для предотвращения развития необратимой ишемии и возможной потери конечности. Анализ клинико-демографических характеристик пациентов с острой ишемией имеет решающее значение для эффективной профилактики, диагностики и лечения этого состояния. Индивидуально подобранный лечебный подход с выбором стратегии ведения в соответствии с клиническими данными и сопутствующими заболеваниями может улучшить результаты лечения. В настоящей статье отражены клинические характеристики, оцененные у 266 пациентов с острой ишемией конечностей, перенесших срочную реваскуляризацию.

Ключевые слова: острая ишемия конечностей, сопутствующие заболевания, неотложная реваскуляризация.

Introducere.

Ischemia acută a extremităților (IAE) este definită ca stoparea sau scăderea bruscă a perfuziei unui membru ce amenință direct viabilitatea acestuia [1]. IAE non-traumatică este în mod covârșitor provocată de ocluzia acută trombotică a lumenului vasului arterial nativ sau a unei zone de reconstrucție vasculară (bypass, proteză, stent). Incidența patologiei constituie circa 15 cazuri la 100.000 de populație anual, iar rata mortalității și a amputațiilor majore atinge 15-20% [2].

Studiarea caracteristicilor clinico-demografice la pacienții cu IAE este crucială pentru prevenirea, diagnosticarea și gestionarea eficientă a acestei afecțiuni. Scopul studiului de față a constat în evaluarea comorbidităților și factorilor clinici la bolnavii cu IAE ce au fost supuși intervențiilor de revascularizare în mod urgent.

Material și metode.

Cercetarea prospectivă de față a fost realizată în cadrul unui singur centru medical – Secția de Chirurgie

gie Vasculară, Institutul de Medicină Urgentă (Chișinău, Republica Moldova) – baza clinică (Clinica Chirurgie Vasculară) a Catedrei de Chirurgie Generală - Semiologie nr.3 a USMF „Nicolae Testemițanu”. Studiul se bazează pe o analiză comprehensivă a datelor clinice, paraclinice și a rezultatelor tratamentului (intervențiilor chirurgicale de revascularizare) pacienților diagnosticați cu IAE non-traumatică (membrelor superioare și/sau inferioare), spitalizați în cadrul Clinicii pe parcursul a 42 luni consecutive: august 2019 – ianuarie 2023. Studiul curent este parte a proiectului de cercetare dedicat IAE aprobat de Comitetul de Etică a Cercetării din cadrul USMF „Nicolae Testemițanu” (aviz favorabil nr.1 din 14.01.2021).

Analiza statistică a datelor s-a realizat cu ajutorul opțiunii *QuickCalcs* a programului GraphPad Software® (GraphPad Software, Inc.; La Jolla, CA, SUA). Rezultatele sunt prezentate sub formă de mediană (cu interval intercuartilic; IQR) sau medie urmată de deviația standard ($\pm$ SD) și intervalul de încredere (95%CI).

Rezultate.

Lotul de studiu a inclus 218 cazuri de IAE a membrilor inferioare și 62 pacienți cu IAE a membrilor superioare. Considerând diferențele semnificative ce țin de prezentarea clinică și evoluția IAE, precum și de rezultatul tratamentului acesteia, în cazul afectării membrilor superioare și inferioare s-a recurs la o analiză separată a respectivelor. În consecință, studiul a cuprins 280 cazuri de IAE diagnosticate și revascularizate la 266 pacienți (14 bolnavi au prezentat implicarea simultană a două membre: ambele inferioare – în 12 cazuri; și un membru inferior, iar celălalt superior – în 2 observații). În cercetarea de față vârsta pacienților a variat între 44 ani și 97 ani, cu o medie de $71,5 \pm 9,3$ ani. Au fost doar 2 (0,7%) cazuri de IAE

în grupul de vârstă 40-50 ani, 27 (9,6%) – în grupul de vârstă 51-60 ani și 102 (36,4%) – în grupul 61-70 ani. Pacienții cu vârsta cuprinsă între 71-80 ani au reprezentat 36,7% din întregul lot, iar cei cu vârsta de 80 de ani sau mai mult – 46 (16,4%). Prin urmare, peste jumătate din intervențiile pentru IAE au fost efectuate la pacienți cu vârsta de 70 ani și mai mult. În lotul general, pacienții de gen masculin au predominat – 150/266 (56,3%). În același timp, vârsta medie a bolnavilor de gen feminin a fost semnificativ mai mare – $75,2 \pm 8,7$ ani vs. $68,6 \pm 8,8$ ani la bărbați ($p < 0,0001$). Pe lângă predominarea subiecților vârstnici, grupul studiat s-a caracterizat printr-o rată semnificativă a comorbidităților. La internare, 261 (98,1%) pacienți au fost diagnosticați cu următoarele patologii: diabet zaharat – 61 (22,9%), fibrilație atrială – 186 (69,9%), cardiopatie ischemică – 212 (79,6%), hipertensiune arterială – 236 (88,7%), patologia pleuropulmonară – 72 (27%), anemie (nivelul hemoglobinei: <130 g/L la bărbați, <120 g/L la femei) – 56 (21%), insuficiență renală (creatinină serică: >105 μ mol/L) – 94 (35,3%). Întrucât intervalul de desfășurare a studiului a inclus și perioada de pandemie COVID-19, la 26 (9,7%) dintre pacienții cu IAE ce au fost operați s-a diagnosticat și SARS-CoV-2. Șapte (2,6%) bolnavi prezentau la internare diverse neoplasme maligne: pulmonare (3), colorectale (2), ovariene (1) și a țesuturilor moi (1).

Numărul de comorbidități a variat de la 1 la 7, cu o mediană de 3 (IQR 3-4) afecțiuni cronice per pacient. A existat o corelație moderat pozitivă între vârsta pacientului și numărul de comorbidități – $r_s = 0,3$ (95%CI 0,19-0,41), $p < 0,0001$. Conform clasificării ASA, riscul intervenției chirurgicale preconizate a fost definit ca ASA 2 la 31 (11,6%) pacienți, ASA 3 – la 181 (68%) și ASA 4 – la 54 (20,3%).

Tabelul 1.

Structura comorbidităților la pacienții cu IAE de gen masculin și feminin

Patologia concomitentă	Bărbați (n = 150)	Femei (n = 116)	P†
Diabet zaharat	30 (20%)	31 (26,7%)	NS
Fibrilație atrială	87 (58%)	99 (85,3%)	$<0,0001$
Boală cardiacă ischemică	116 (77,3%)	96 (82,7%)	NS
Hipertensiune arterială	130 (86,6%)	106 (91,3%)	NS
Patologie pleuro-pulmonară	44 (29,3%)	28 (24,1%)	NS
Anemie*	24 (16%)	32 (27,5%)	$<0,05$
Funcție renală afectată**	60 (40%)	34 (29,3%)	NS
Neoplasme maligne	4 (2,6%)	3 (2,5%)	NS
* - hemoglobină <130 g/L la bărbați și <120 g/L la femei ** - creatinină serică >105 μ mol/L † - testul Fisher exact			

Datele prezentate în tabelul 1 demonstrează o incidență semnificativ mai mare a fibrilației atriale și anemiei la femei. Rata bolnavilor cu insuficiență cardiacă a fost similară între femei și bărbați – 87,9% vs. 92%. Prevalența cazurilor de clasa III (NYHA) la pacientele de gen feminin a fost semnificativ mai mare – 36/102 (35,2%) vs. 29/138 (21%) la bărbați, $p < 0,05$. Mai mult, numărul mediu de comorbidități la femeile cu IAE a fost semnificativ mai mare decât la bărbați: 4 (IQR 3-4,7) boli vs. 3 (IQR 2-4) boli per pacient, $p < 0,05$.

„Fragilitatea” a fost determinată la 196 pacienți, folosind scala *Edmonton Frail Scale* (EFS). Scorurile obținute cu ajutorul chestionarului au variat de la 1 la 17 puncte, mediana – 7 (IQR 5-10) puncte. Fragilitatea (suma scorurilor > 7) a fost constatată în aproape jumătate dintre observații – 93 (47,4%) pacienți cu IAE, dintre care 41 (44%) au avut o fragilitate ușoară, 20 (21,5%) – moderată, iar 32 (34,4%) – fragilitate severă. S-a identificat o corelație pozitivă moderată a valorilor scalei EFS atât cu vârsta pacienților – $r_s = 0,3$ (95%CI 0,16-0,42), cât și cu numărul de comorbidități – $r_s = 0,38$ (95%CI 0,25-0,49), $p < 0,0001$ în ambele cazuri. Contrar faptului că rata claselor de risc operator ASA 2-4 a fost aproape identică la pacienții de gen masculin și feminin, scorurile de „fragilitate” au evidențiat o vulnerabilitate semnificativ mai mare la femei. Scorul median EFS la subiecții de gen feminin a fost de 8 (IQR 6-11) puncte vs. 6 (IQR 4-9) puncte la bărbați ($p < 0,0001$), iar rata pacienților cu fragilitate marcată la femei a fost semnificativ mai mare: 57,3% vs. 37,7%, $p < 0,01$.

Este important de menționat că din 186 pacienți cu fibrilație atrială (77,4% – formă permanentă) diagnosticați înainte de internarea pentru episodul de IAE, doar 122 (65,5%) administrau în mod regulat β -blocante (bisoprolol - 98, metoprolol - 24), 65 (34,9%) – anticoagulante (warfarină - 54, rivaroxaban - 11), iar 52 (27,9%) – terapie antiplachetară (aspirină - 48, clopidogrel - 2, tratament antiplachetar dublu - 2). Astfel, aproximativ 40% dintre pacienții cu fibrilație atrială nu au primit niciun tratament antitrombotic. Mai mult ca atât, dintre pacienții care administrau warfarină doar 8 (14,8%) au avut valori ale INR, determinate la internare, peste limita inferioară a ferestrei terapeutice ($\text{INR} \geq 2$). În ciuda administrării regulate de warfarină, valorile mediane ale nivelului de protrombină (%) și INR la acest subgrup de pacienți au fost: 65,1 (IQR 45,2-80,6) și, respectiv, 1,3 (IQR 1,1-1,7). În același timp, valorile 0 ale scorului CHA₂DS₂-VASc, ce indică lipsa indicației pentru prescrierea anticoagulantelor, au fost stabilite doar la 3 (1,6%) pacienți, 1 punct - la 3 (1,6%) și ≥ 2 puncte - la 180 (96,7%) pacienți. La bolnavii cu IAE

și fibrilație atrială scorul mediu CHA₂DS₂-VASc a fost de 4 (IQR 3-5) puncte.

Recomandările actuale pentru terapia anticoagulantă [7] au fost respectate doar de 19 (10,3%) pacienți cu fibrilație atrială (11 au primit doză standard de rivaroxaban, iar 8 – warfarină, cu valori ale INR în cadrul ferestrei terapeutice). Majoritatea acestor pacienți au fost în mod clar subdozați cu warfarină și nu au primit tratament anticoagulant la momentul survenirii IAE.

Structura cazurilor de IAE a fost dominată de ischemia membrelor inferioare – 218 (77,8%) cazuri. Nivelul ocluziei arteriale a fost proximal de ligamentul inghinal (segmentul aorto-iliac) în 47 (21,5%) cazuri, la nivelul arterei femurale comune – în 24 (11%) cazuri, în alte 96 (44%) observații – la nivel femoro-popliteu și în 51 (23,3%) cazuri – popliteo-tibial. La nivelul extremităților superioare ocluzia s-a localizat proximal de artera brahială în 11 (17,7%) cazuri.

Au fost identificate următoarele cauze ale IAE: tromboembolia arterelor native – 210 (75%) cazuri, aterotromboza (tromboză arterială pe fundalul leziunilor aterosclerotice semnificative) – 46 (16,4%) cazuri, tromboza de anevrism – 12 (4,2%), tromboza în zona reconstrucției arteriale anterioare – 12 (4,2%) cazuri. Previzibil, rata ocluziei tromboembolice în afectarea extremităților superioare a fost semnificativ mai mare decât în ischemia extremităților inferioare – 61/62 (98,3%) vs. 149/218 (68,3%) cazuri ($p < 0,0001$).

Cea mai frecventă cauză a tromboemboliei arteriale periferice a fost fibrilația atrială, diagnosticată în 172 (81,9%) din 210 cazuri. Ecocardiografia/angiografia prin tomografie computerizată au pus în evidență prezența trombului în lumenul aortic (potențială sursă de embolism periferic) în 8 cazuri, anevrismului ventricular stâng post-infarkt și/sau trombului intracardiac – în 5 cazuri. În 12 observații nu s-a identificat nici o cauză evidentă a ocluziei arteriale. În același timp, la unii subiecți s-a diagnosticat o cauză rară a IAE – embolia „paradoxală” sau endocardita trombotică non-bacteriană (endocardita non-infecțioasă sau aseptică).

Severitatea IAE este cea mai importantă caracteristică a ocluziei arteriale acute și, împreună cu etiologia și localizarea anatomică, influențează rezultatul tratamentului. Severitatea ischemiei conform clasificării Rutherford a fost distribuită astfel: gradul I (extremitate viabilă) - 11 (3,9%) cazuri, gradul IIA (viabilitate ușor redusă) - 100 (35,7%) cazuri, grad IIB (supraviețuirea membrelor este amenințată iminent) - 169 (60,3%) cazuri. Prevalența ischemiei de gradul IIB a fost observată la 32/62 (51,6%) pacienți cu IAE superioare și 137/218 (62,8%) dintre cei cu IAE in-

ferioare. Totodată, proporția cazurilor cu ischemie de grad IIA la nivelul extremității superioare a fost semnificativ mai mare – 28/62 (45,1%) vs. 72/218 (33%) cazuri la nivelul extremităților inferioare ($p<0,05$). Caracteristicile clinice și demografice ale pacienților cu tromboembolie și IAE pe fundalul leziunilor aterosclerotice ale arterelor periferice s-au deosebit, în funcție de diverși indici, și sunt prezentate în tabelul 2.

Diferența în structura subgrupelor ce țin de genul pacienților se explică printr-o prevalență semnificativ mai mare a fibrilației atriale la femei (Tabelul 1) și invers, a arteriopatiei periferice la bărbați. Numărul mediu de comorbidități a fost semnificativ mai mare la pacienții cu tromboembolie, dar acest fapt nu a afectat riscul chirurgical conform clasificării ASA sau gradul de „fragilitate” al bolnavilor.

Tabelul 2.

Compararea caracteristicilor clinico-demografice ale pacienților cu tromboembolie arterială și IAE pe fundalul bolii arteriale periferice

Variabile	IAE cauzată de tromboembolie (n = 210)	IAE dezvoltată pe fundalul BAP (n = 70)	Valoarea P
Vârsta (ani)	71,5±9,3	71,1±9,7	NS
Bărbați	104 (49,5%)	52 (74,2%)	<0,001
Numărul de comorbidități	3 (IQR 3-4)	3 (IQR 2-4)	<0,01
ASA III-IV	184 (87,6%)	64 (91,4%)	NS
Scoruri de fragilitate, scala EFS	7 (5-10)	7 (4,7-9,2)	NS
Ischemia membrelor inferioare	149 (70,9%)	69 (98,5%)	<0,0001
IAE I Rutherford	8 (3,8%)	3 (4,2%)	NS
IAE IIA Rutherford	79 (37,6%)	21 (30%)	NS
IAE IIB Rutherford	123 (58,5%)	46 (65,7%)	NS
BAP – boală arterială periferică			

Discuții

Analiza caracteristicilor demografice și clinice ale pacienților cu IAE în cadrul cercetării de față a evidențiat predominarea semnificativă a subiecților cu vârsta de peste 70 de ani și cu un număr mare de comorbidități cronice, ceea ce, fără dubii, manifestă un impact negativ asupra rezultatelor imediate și pe termen lung ale tratamentului. Astfel, cel puțin 2 factori dependenți de pacient pot influența nefavorabil rezultatul managementului IAE: vârsta înaintată a bolnavului și diverse comorbidități; precum și caracteristicile ocluziei arteriale (localizarea anatomică și severitatea ischemiei). Mai mult, studiile recente au arătat că pot exista diferențe în structura, dinamica și rezultatul tratamentului IAE între subloturile pacienților de gen masculin și feminin [3].

Este interesant faptul, că unele caracteristici clinice și demografice ale grupului studiat de pacienți au coincis aproape în totalitate cu datele oferite de alți autori, iar altele – au fost semnificativ diferite. Astfel, vârsta medie a subiecților - 71,5 ani, corespunde intervalului de 71-75 ani raportat în alte lucrări consacrate IAE din Suedia, Brazilia sau SUA [10, 11].

Pacienții cu IAE au fost caracterizați printr-un grad ridicat de comorbiditate, cu predominanța unor

patologii precum hipertensiunea arterială, fibrilația atrială și disfuncție renală cronică. Deși structura comorbidităților în cohorta studiată a corespuns datelor altor autori, trebuie remarcat faptul că unele boli au fost diagnosticate într-un număr semnificativ mai mare de cazuri: fibrilația atrială - în 70% vs. 26-47%, patologia pulmonară cronică - în 27% vs. 12%. Ratele pacienților cu diabet zaharat, boli renale și neoplasme maligne nu diferă semnificativ de cele reflectate în alte studii [3, 11].

Deși creșterea numărului comorbidităților odată cu vârsta pacientului este evidentă, aceste două criterii nu reflectă întotdeauna perfect starea funcțională a bolnavului. Din acest motiv, în ultimii ani atât în medicina generală, cât și în chirurgia vasculară în particular, se atrage atenție asupra unui nou criteriu – „fragilitatea” pacientului [4]. Literatura științifică definește fragilitatea ca „o reducere a rezervelor fiziologice ale unui pacient, care duce la o susceptibilitate crescută, acesta fiind expus la factori de stres patologici sau iatrogeni” [5]. Spre deosebire de abordările tradiționale, care determină riscul intervenției chirurgicale bazate în primul rând pe analiza caracteristicilor clinice și demografice ale pacientului, evaluarea fragilității se concentrează pe factori precum statutul cognitiv,

independența funcțională și abilitățile de autoîngrijire. Prin urmare, examinarea gradului de fragilitate a pacientului reprezintă o abordare fundamental nouă în evaluarea globală a riscului chirurgical [6]. Până în prezent a fost publicat un singur studiu care evaluează rolul fragilității la această categorie de pacienți vasculari [12]. A.Sarkar *et al.* (2021) au raportat prezența fragilității la peste 85% dintre pacienții cu IAE, adică mult mai frecvent decât s-a constatat în cadrul studiului nostru – circa 50%. Această diferență pare a fi o consecință a utilizării unor instrumente diferite pentru diagnosticarea fragilității (*modified Frailty Index-11* (mFI-11) în lucrarea lui A.Sarkar și scala Edmonton – în studiul de față) și a lipsei de standardizare în definirea valorii pragale a chestionarelor respective. Sub aspect practic mai important pare a fi însă faptul că în cohorta pacienților cu IAE prezența fragilității este diagnosticată mult mai des decât în cazul altor categorii de pacienți vasculari.

Embolia ca și cauză presupusă a ocluziei arteriale a fost diagnosticată în peste 70% din cazuri. Ținând cont de faptul că fibrilația atrială este principalul factor de risc pentru tromboembolia arterială în ultimele decenii, tratamentul anticoagulant adecvat este de o importanță fundamentală în prevenirea IAE. Datele obținute în studiul nostru indică o prescriere clar inadecvată a anticoagulantelor pentru pacienții cu indicații corespunzătoare – doar în 40% din cazuri. Curios pare faptul, că studiile efectuate în alte țări raportează rezultate similare. În rândul bolnavilor cu fibrilație atrială și IAE operați în Suedia în perioada 2015-2018 doar 38% dintre subiecți au primit tratament anticoagulant înainte de internare. Este necesar de remarcat, că pe lângă prescrierea propriu-zisă a anticoagulantelor extrem de importantă este și dozarea adecvată a preparatelor (în special pentru warfarină). Astfel, putem conchide că discrepanța dintre indicațiile către terapia anticoagulantă și prescrierea (insuficientă) în practica reală a acesteia la pacienții cu fibrilație atrială este principalul responsabil de incidența mare a IAE de etiologie embolică.

Concluzii

Cohorta de pacienți cu ischemie acută a extremităților supuși intervențiilor de revascularizare urgentă se caracterizează prin vârsta înaintată a subiecților, rata ridicată a comorbidităților și frecvența înaltă de diagnosticare a „fragilității”. Discrepanța dintre indicațiile către terapia anticoagulantă și frecvența reală de prescriere în practică a acesteia la bolnavii cu fibrilație atrială este responsabilă de incidența crescută a ischemiei acute periferice de etiologie embolică.

Bibliografie

1. Bergqvist D., Troëng T., Elfström J. et al., *Auditing surgical outcome: ten years with the Swedish Vascular Registry-Swedvasc. The Steering Committee of Swedvasc.* Eur. J. Surg., 1998; Suppl.(581):3-8.
2. Gerhard-Herman M.D., Gornik H.L., Barrett C. et al., *2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines.* Circulation, 2017; 135(12):e686-e725.
3. Chihade D.B., Lieb K.R., Wainwright B.S., Shaw P.M., *Sex-Related Disparities in Acute Limb Ischemia Treatment Outcomes.* Ann. Vasc. Surg., 2023; S0890-5096(23)00221-2.
4. Koh B.J., Lee Q., Wee I.J. et al., *Frailty scoring in vascular and endovascular surgery: A systematic review.* Vasc. Med., 2022; 27(3):302-7.
5. Drudi L.M., Ades M., Landry T. et al., *Scoping review of frailty in vascular surgery.* J. Vasc. Surg., 2019; 69(6):1989-98.e2
6. Predenciuc A., Culiuc V., Casian D. *Impact of frailty upon outcomes of revascularization in patients with acute limb ischaemia. 21st Panhellenic Congress of Vascular and Endovascular Surgery.* Angiology, Abstract Book, 14-16 April 2022, Athens, Greece, 2022, p. 26.
7. Grosu A., Gratiu C., Diaconu N., *Particularitățile și limitările tratamentului anticoagulant în fibrilația atrială.* Arta Medica, 2011; 1(44): 21-5.
8. Greenberg J.W., Goff Z.D., Mooser A.C., Wittgen C.M., Smeds M.R., *Acute Limb Ischemia Secondary to Patent Foramen Ovale-Mediated Paradoxical Embolism: A Case Report and Systematic Review of the Literature.* Ann. Vasc. Surg., 2020; 66:668.e5-10.
9. Venepally N.R., Arsanjani R., Agasthi P. et al., *A New Insight Into Nonbacterial Thrombotic Endocarditis: A Systematic Review of Cases.* Anatol. J. Cardiol., 2022; 26(10):743-9.
10. de Athayde Soares R., Matielo M.F., Brochado Neto F.C. et al., *Analysis of the results of endovascular and open surgical treatment of acute limb ischemia.* J. Vasc. Surg., 2019; 69(3):843-9.
11. Gupta R., Siada S.S., Bronsert M., Al-Musawi M.H., Nehler M.R., Yi J.A., *High Rates of Recurrent Revascularization in Acute Limb Ischemia - A National Surgical Quality Improvement Program Study.* Ann. Vasc. Surg., 2022; 87:334-42.
12. Sarkar A., St John A., Nagarsheth K.H., *Predictive Effect of Frailty on Amputation, Mortality, and Ambulation in Patients Undergoing Revascularization for Acute Limb Ischemia.* Ann. Vasc. Surg., 2021; 73:273-9.

CZU: [617.58-005.4-036.11+616.98:578.834.1]-07-08
DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.28>

ISCHEMIA ACUTĂ PERIFERICĂ ASOCIATĂ INFECȚIEI SARS-CoV-2: EXPERIENȚA DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

Vasile CULIUC, dr. în șt. med., conf. univ.,
Alexandru PREDENCIUC, doctorand, medic chirurg vascular,
Dumitru CASIAN, dr. hab. în șt. med., conf. univ.

Catedra de chirurgie generală-semiologie nr.3, IP USMF „Nicolae Testemițanu”;
Secția Chirurgie Vasculară, IMSP Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova
e-mail: vasile.culiuc@usmf.md

Rezumat.

Studiul a prevăzut evaluarea rezultatelor tratamentului ischemiei acute (IA) a extremităților la pacienții cu infecție cu coronavirus de tip nou (COVID-19). Lotul a inclus 62 pacienți; 67 extremități: superioare – 19 (28,3%), inferioare – 48 (71,6%). Repartizarea cazurilor în funcție de gradul IA (Rutherford): I – 7 (10,4%), IIA – 10 (14,9%), IIB – 34 (50,7%), III – 16 (23,8%). COVID-19 s-a confirmat prin testul *polymerase chain reaction*, la 45 (72,5%) pacienți fiind documentată afectarea pulmonară. Tratamentului chirurgical au fost supuși 50 (80,6%) pacienți; 52 membre. Rata amputațiilor pe durata spitalizării (9,4±9 zile) – 19,4%; rata decesului – 43,5%, fiind influențată semnificativ de prezența sau absența afectării pulmonare – 55,5% vs. 11,7% ($P=0,002$; testul χ^2). Potențial predictiv al mortalității au manifestat biomarkerii: proteina C reactivă/albumina, trombocite/limfocite, fibrinogen/albumina. Către *follow-up*-ul de 21 (25%-75%IQR 19-28) luni supraviețuirea generală și fără amputații: 56,4% și 57,1%, corespunzător.

Cuvinte-cheie: ischemia acută, COVID-19, tratament chirurgical.

Summary. Acute peripheral ischemia associated with SARS-CoV-2 infection: experience in diagnosis and treatment.

The study aimed to evaluate the outcomes of treatment of acute limb ischemia (ALI) in patients with novel coronavirus infection (COVID-19). The study group included 62 patients; 67 extremities: upper – 19 (28.3%), lower – 48 (71.6%). Distribution of cases according to ALI grades (Rutherford): I – 7 (10.4%), IIA – 10 (14.9%), IIB – 34 (50.7%), III – 16 (23.8%). COVID-19 was confirmed by the polymerase chain reaction test; 45 (72.5%) patients being documented to have lung injury. Fifty (80.6%) patients underwent surgical treatment on 52 limbs. Amputation rate during hospitalization (9.4±9 days) – 19.4%; mortality rate – 43.5%, being significantly influenced by the presence or absence of lung damage – 55.5% vs. 11.7% ($P=0.002$; χ^2 test). The following serum biomarkers served as potential predictors of mortality: C-reactive protein to albumin ratio, platelets to lymphocytes and fibrinogen to albumin ratio. At follow-up of 21 (25%-75%IQR 19-28) months overall and amputation-free survival rates were 56.4% and 57.1%.

Keywords: acute ischemia, COVID-19, surgical treatment.

Резюме. Острая периферическая ишемия, связанная с инфекцией SARS-CoV-2: опыт диагностики и лечения.

Целью исследования было оценить результаты лечения острой ишемии конечностей (ОИК) у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). В группу исследования вошли 62 пациента: 19 (28,3%) верхних и 48 (71,6%) нижних конечностей. Распределение случаев ОИК по степени Rutherford: I – 7 (10,4%), IIA – 10 (14,9%), IIB – 34 (50,7%), III – 16 (23,8%). COVID-19 был подтвержден методом полимеразной цепной реакции; у 45 (72,5%) пациентов было зафиксировано поражение легких. Пятьдесят (80,6%) больных подверглись хирургическим вмешательствам на 52 конечностях. Частота ампутаций в ходе госпитализации (9,4±9 дней) – 19,4%; смертность – 43,5%. Уровень смертности был достоверно выше при поражении лёгких – 55,5% против 11,7% ($P=0,002$; χ^2). Прогностическое значение продемонстрировали следующие биомаркеры: соотношение С-реактивного белка и альбумина, тромбоциты÷лимфоциты, фибриноген÷альбумин. При наблюдении в течение 21 (25%-75%IQR 19-28) месяца общая выживаемость и выживаемость без ампутаций составили 56,4% и 57,1% соответственно.

Ключевые слова: острая ишемия, COVID-19, хирургическое лечение.

Introducere.

În decembrie 2019 în localitatea Wuhan (Republica Populară Chineză) s-a înregistrat o serie de cazuri de „pneumonie de origine necunoscută”. Către începutul lunii ianuarie 2020 cercetătorii chinezi au identificat că respectiva infecție este provocată de către un coronavirus de tip nou, denumit ulterior – *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) [1]. În scurt timp Organizația Mondială a Sănătății definește boala cauzată de virusul menționat – *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19), declarând-o pandemie în luna martie [2].

Numărul observațiilor confirmate de infecție a continuat să crească progresiv pe glob, ajungând după circa 3 ani și jumătate la valoarea 694.184.785 și sumărând 6.910.450 de decese (conform informației prezentate pe *site-ul* <https://www.worldometers.info/coronavirus/> în data de 25 august 2023). Previzibil, o asemenea statistică alarmantă s-a răsfrânt inevitabil asupra modului de re-organizare/management al sistemelor de sănătate. În consecință, multiple departamente și secții specializate ale instituțiilor medico-sanitare, inclusiv din Republica Moldova, au fost reprofilete după necesitate în unități pentru acordarea asistenței medicale pacienților diagnosticați cu COVID-19. Experiența curativă internațională inițială a scos în evidență existența la bolnavii infectați a modificărilor în sistemul de coagulare – coagulopatiei intravasculare diseminate și a coagulopatiei induse de sepsis [3]. Drept confirmare, o serie de publicații de moment au remarcat devierile în parametrii coagulogramei la pacienții în cauză cu predispunere sporită către evenimente tromboembolice venoase, dar și ischemii periferice [4, 5].

În general, statutul hipercoagulant asociat infecției cu SARS-CoV-2 s-a dovedit ulterior a fi însoțit de un pronostic nefavorabil. Scopul cercetării noastre a constat în evaluarea experienței de diagnostic și a rezultatelor tratamentului ischemiei acute (IA) a extremităților la bolnavii cu COVID-19; spitalizați în cadrul unui centru terțiar de acordare a serviciilor medicale de urgență înalt specializate, reprofilat temporar.

Material și metode.

Cercetarea s-a desfășurat în cadrul Institutului de Medicină Urgentă (IMU) din municipiul Chișinău (Republica Moldova) și a vizat evaluarea cazurilor clinice de asociere a IA a extremităților și infecției SARS-CoV-2. Pacienții au fost internați în instituție în intervalul iulie/2020 – aprilie/2023. Studiul a făcut parte din proiectul de cercetare dedicat IA aprobat de Comitetul de Etică a Cercetării din cadrul USMF „Nicolae Testemițanu” (aviz favorabil nr.1 din 14.01.2021). IA a fost definită ca diminuarea brus-

că a perfuziei arteriale a extremității (cu o durată a simptomatiei de până la 2 săptămâni) cu amenințare potențială a viabilității segmentului anatomic respectiv, ce necesită evaluare și tratament de urgență [6]. Diagnosticul de IA a extremităților s-a stabilit în baza manifestărilor clinice caracteristice identificate în timpul examenului clinic obiectiv [7], și selectiv prin evaluare imagistică. Infecția SARS-CoV-2 s-a constatat în cazurile rezultatului pozitiv al testului *polymerase chain reaction* (T-PCR). În vederea cuantificării gradului de afectare pulmonară specifică la toți bolnavii a fost calculat scorul Brixia [8]. Evaluarea rezultatelor precoce ale tratamentului a presupus analiza datelor medicale înregistrate pe durata spitalizării sau, după caz, la 30 zile postoperator; iar evaluarea de *follow-up* – a celor colectate la distanță, către sfârșitul lunii iunie 2023. Astfel, intervalul de la spitalizare a variat de la 2 luni și până la 35 luni; mediana – 21 (25%-75%IQR 19-28) luni.

Valorile medii sunt însoțite de deviația standard ($\pm$ SD), iar medianele – de intervalul intercuartilic (25%-75%IQR). Pentru compararea proporțiilor s-a utilizat testul χ^2 , conform recomandărilor propuse de către I.Campbell și J.Richardson [9]. Diferența dintre variabile s-a considerat semnificativă când valoarea *p* a fost $<0,05$.

Rezultate.

Aspecte clinico-diagnostice ale IA la bolnavii infectați cu SARS-CoV-2. Lotul de studiu a inclus 62 bolnavi. La 5 (8%) pacienți s-a diagnosticat IA a ambelor extremități inferioare, ce a generat o serie clinică compusă din 67 cazuri (membre afectate). Vârsta subiecților a fost cuprinsă între 51 ani și 90 ani, cu mediana – 70 (25%-75%IQR 65-74) ani. Raportul femeii/bărbați a constituit 1/1,8 ($n=22/n=40$). În funcție de perioada (anul) spitalizării, numărul de bolnavi a variat astfel: 2020 – 13 (20,9%); 2021 – 40 (64,5%); 2022 – 6 (9,6%); 2023 – 3 (4,8%).

Majoritatea pacienților ($n=56$; 90,3%) au solicitat inițial serviciul asistență medicală urgentă, fiind transportați ulterior spre staționar ori au fost transferați către IMU din alte centre medicale cu diagnosticul de trimitere „IA a extremității asociată infecției COVID-19”. Intervalul de timp debutul IA–internare (la IMU) a numărat $48,8\pm58,5$ ore (3-240). În alte 6 (9,6%) cazuri IA a survenit pe durata spitalizării bolnavilor în secțiile curative reprofilete ale IMU.

Diagnosticul de IA a fost stabilit în baza examenului clinic obiectiv – constatarea sindromului „6 P” ($n=62$; 100%), completat cu ultrasonografie Doppler duplex ($n=20$; 32,2%), angiografie prin tomografie computerizată ($n=16$; 25,8%) sau cu substrație digitală ($n=1$; 1,6%). Per ansamblu, imagistica vasculară

a fost aplicată la 25 (40,3%) pacienți; același număr de bolnavi beneficiind de ecografie cardiacă. În acord cu clasificarea Rutherford a IA cazurile au fost repartizate astfel: gr.I – 7 (10,4%), gr.IIA – 10 (14,9%), gr.IIB – 34 (50,7%), gr.III – 16 (23,8%). În 7 (10,4%) cazuri s-a identificat ischemia „acută pe cronică”.

Ca și factor etiologic al IA s-a stabilit tromboza arterei native (n=43; 64,1%), embolia (n=22; 32,8%) sau anevrismul periferic trombozat – de arteră femurală și, respectiv, poplitee (n=2; 2,9%). IA a extremităților superioare s-a diagnosticat în 19 (28,3%) observații, iar a celor inferioare – în 48 (71,6%). Ocluzia arterială acută a survenit la nivelul următoarelor segmente anatomice: aorto-iliac (n=13; 19,4%), femuro-popliteu (n=31; 46,2%), tibial (n=4; 5,9%), axilar (n=6; 8,9%), brahial (n=9; 13,4%), ulnar/radial (n=4; 5,9%).

T-PCR a confirmat infecția SARS-CoV-2 la toți (n=62; 100%) pacienții. În 51 (82,2%) cazuri diagnosticul COVID-19 a fost stabilit la etapa de pre-spital. Doar la 11 (17,7%) bolnavi infecția cu coronavirus de tip nou s-a identificat (T-PCR pozitiv) pe durata aflării în staționar (testare în caz de suspecție clinică) sau în timpul testării la internare (obligatorie în perioada respectivă pentru toți pacienții ce urmau a fi spitalizați în IMU). Afectare pulmonară documentată (scor Brixia: 4-15 puncte) prin radiografie (n=62; 100%) s-a înregistrat la 45 (72,5%) pacienți.

Insuficiența cardiacă de diferit grad (clasa NYHA I – 14; II – 27; III – 14) a fost cea mai frecvent diagnosticată comorbiditate – 55 (88,7%). Printre alte boli asociate pot fi menționate: cardiopatia ischemică (n=52; 83,8%), hipertensiunea arterială (n=46; 74,1%), fibrilația atrială (n=27; 43,5%) și diabetul

zaharat (n=20; 32,2%). În 19 (30,6%) observații IA a survenit la pacienți anticoagulați cronic.

Tratamentul și rezultatele abordării multimodale a IA la pacienții infectați cu SARS-CoV-2. Tratamentul conservator a fost aplicat la 12 (19,3%) bolnavi (15 extremități). Medicația anticoagulantă – heparina sodică (n=11) sau cu masă moleculară mică (n=1), cu abținerea de la tratament chirurgical a reprezentat opțiunea curativă în IA gr.I, refuzul pacientului/rudelor de intervenția chirurgicală propusă sau starea extrem de gravă/terminală a bolnavului apreciată în consiliu medical de comun cu reanimatologii.

Alți 50 (80,6%) pacienți (52 extremități) au fost supuși tratamentului chirurgical: trombembolctomie cu cateter Fogarty (n=20; la 2 bolnavi – de la nivelul ambelor membre inferioare), trombectomie (n=18), bypass femuro-femural/popliteu cu conduit autolog (n=2), trombectomie urmată de tromboliză intraoperatorie cu alteplază (n=1), angioplastie percutană cu balon de ax arterial femuro-popliteu, trunchi tibio-peroneu și arteră peronee cu stentare de arteră poplitee (n=1) sau amputație primară la nivel de coapsă (n=8). Intervențiile s-au realizat cu anestezie spinală (n=24; 48%), locală infiltrativă (n=20; 40%) sau generală (n=6; 12%). Terapia anticoagulantă perioperatorie a fost condusă cu heparină sodică (n=27; 54%), heparine fracționate (n=22; 44%), fondaparinux (n=1; 2%). Timpul spitalizare-intervenție chirurgicală primară a constituit $7,9 \pm 12,8$ ore (0,5-72), iar intervalul debut IA-intervenție – $57,3 \pm 70,3$ ore (5-312).

Rezultatele sumare ale tratamentului și în funcție de etiologia IA (tromboză vs. embolie) la termenul de *follow-up* sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1.

Rezultatele sumare ale tratamentului și în funcție de etiologia IA asociate infecției SARS-CoV-2 către termenul de *follow-up*

Categorie / Indice			
Supraviețuiți 35/62 (56,4%): - Operați 32/50 (64%) - Tratați conservator 3/12 (25%)		Decedați 27/62 (43,5%): - Operați 18/50 (36%) - Tratați conservator 9/12 (75%)	
Supraviețuiți fără amputații 27/62 (43,5%)			
Supraviețuiți cu amputații 8/62 (12,9%); 1 – ambele membre inferioare			
Pacienți supuși intervențiilor de revascularizare 42/62 (67,7%); 2 – ambele membre inferioare: - Supraviețuiți 29/42 (69%) - Supraviețuiți cu amputații secundare 5/29 (17,2%)			
Rata de supraviețuire fără amputații 24/42 (57,1%)			
Criteriu	Tromboză	Embolie	<i>p</i>
Număr pacienți / membre	40/43	20/22	—
Tratament conservator	15 (34,8%)	0	0,001
Tratament chirurgical	28 (65,1%)	22 (100%)	-/-
Amputații	13 (30,2%)	2 (9%)	0,05
Decedați	20 (50%)	5 (25%)	0,06

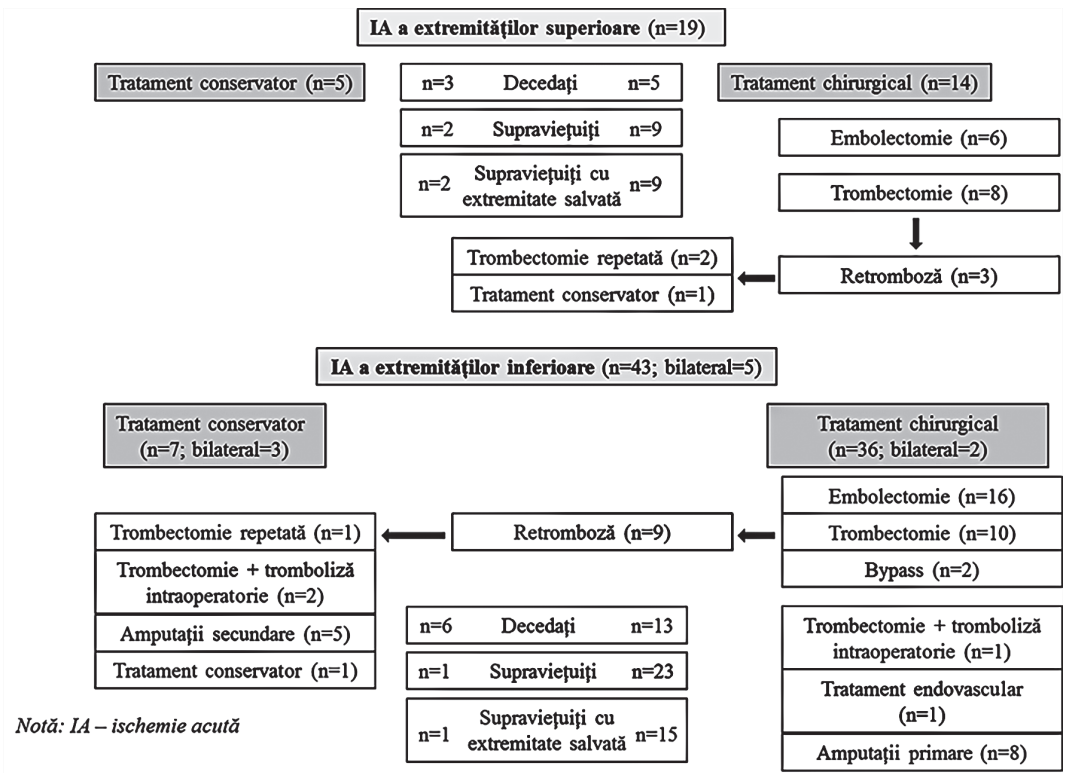


Figura 1. Tratamentul aplicat și rezultatele diferențiate la *follow-up* în IA asociată infecției SARS-CoV-2 în funcție de extremitatea afectată.

Tabelul 2.

Valorile indicilor de laborator și biomarkerilor serici la bolnavii cu IA periferică asociată infecției SARS-CoV-2 în funcție de supraviețuire

Indice/biomarker	Valoare cut-off	Supraviețuiți	Decedați	Valoare p
Neutrofile÷limfocite	≥5	19 (54,2%)	21 (77,7%)	0,05
Hiperfibrinogenemie	>3,5 g/L	23 (65,7%)	17 (62,9%)	NS
Neutrofile÷albumină	>201,5	24 (68,5%)	24 (88,8%)	0,06
Limfocite÷PCR	<100	12 (34,2%)	10 (37%)	NS
PCR÷albumină	>0,44	18 (51,4%)	22 (81,4%)	0,01
Trombocite÷limfocite	<104,4	2 (5,7%)	17 (62,9%)	<0,0001
Fibrinogen÷albumină	>0,079	18 (51,4%)	22 (81,4%)	0,01
Trombocitopenie	<150×10 ⁹ /L	1 (2,8%)	8 (29,6%)	0,003

Notă: NS – nesemnificativ statistic; PCR – proteina C reactivă

Tabelul 3.

Experiența tratamentului IA periferice asociate infecției SARS-CoV-2 într-un singur spital (datele diverselor colective de autori)

Autor	Anul	Nr. pacienți	Rata amputațiilor	Rata mortalității
Bellosta <i>et al.</i> [5]	2020	20	6,6%	40%
Goldman <i>et al.</i> [14]	2020	16	25%	37,5%
Chesmedzhieva <i>et al.</i> [10]	2021	32	12,5%	25%
Polyanskaya <i>et al.</i> [11]	2022	305	35,7%	39,6%
Naouli <i>et al.</i> [12]	2022	22	31,8%	27,3%
Aimanan <i>et al.</i> [13]	2022	21	57,1%	19%
Studiul curent	2023	62	19,4%	43,5%

Tromboza arterială recurentă în perioada postoperatorie precoce a survenit la 12 (19,3%) pacienți. Zece (16,1%) dintre aceștia au fost operați repetat, pe parcursul aceleiași spitalizări, realizându-se tromboctomie iterativă (n=5) asociată în 2 cazuri cu tromboliză intraoperatorie cu alteplază, fie amputație secundară la nivel de coapsă (n=5). Pe durata tratamentului inițial în staționar ce a variat între o zi și 47 zile (media – 9,4±9 zile) s-au efectuat astfel 13 (19,4%) amputații. Către *follow-up* numărul amputațiilor a constituit 16 (23,8%), realizate la 15 bolnavi (într-un caz – bilaterală). Șapte (46,6%) dintre bolnavii ampuțați au decedat.

Abordarea curativă în funcție de extremitatea ischemizată (superioară/inferioară), precum și rezultatele la distanță diferențiate ale tratamentului sunt reflectate în Figura 1.

Analiza mortalității a scos în evidență faptul, că afectarea pulmonară inițială (la spitalizare) a fost prezentă la 25/27 (92,5%) dintre decedați. Printre pacienții supraviețuiți injuria pulmonară s-a constatat în 20/35 (57,1%) cazuri. Leziunea pulmonară caracteristică infecției COVID-19 s-a asociat cu o rată a decesului de 55,5% (25/45) vs. 11,7% (2/17) – în lipsa primei (P=0,002). Impactul unor indici de laborator și biomarkeri (considerând valorile *cut-off* evaluate anterior în cadrul studiilor științifice) asupra mortalității este reflectat în Tabelul 2.

Discuții.

Cercetarea de față se aliniază printre studiile cu cel mai mare număr de pacienți cu IA asociată infecției COVID-19 tratați într-un singur centru medical (Tabelul 3). Chiar dacă rata de amputații și îndeosebi mortalitatea sunt elevate, rezultatele noastre corelează per ansamblu cu datele raportate în literatură. Rezultatele cercetărilor multi-centrice prezentate de către Galyfos *et al.* (34 studii; n=540) și Pham *et al.* (63 instituții; n=526) reflectă o rată cumulativă de amputații de 23,2% și 15,7%, și o mortalitate de 31,4% și 24,8%, corespunzător [15, 16].

S-a stabilit, că la pacienții infectați cu SARS-CoV-2 frecvența IA a extremităților crește de aproximativ 5 ori [17]. Primul raport referitor la tromboza arterială (3 accidente cerebro-vasculare) la bolnavii cu COVID-19 a fost publicat în primăvara anului 2020 de către Klok *et al.*, autorii sugerând necesitatea în anticoagulare terapeutică la pacienții critici [18].

Câteva teorii au fost lansate pentru a explica mecanismul IA: invazia celulelor endoteliale de către virus prin intermediul receptorilor enzimei de conversie a angiotensinei 2, injuria endotelială cauzată de inflamație și dezvoltarea trombilor flotanți în aortă cu ulterioară embolizare distală [17]. Inducerea en-

doteleitei pare a fi totuși mecanismul susținut de către cei mai mulți adepți.

IA poate surveni la pacienți cu divers grad de severitate a afectării pulmonare și chiar la subiecții asimptomatici (T-PCR pozitiv); predominant la bărbați. Ca și în experiența noastră, la o parte dintre bolnavii IA a fost raportată chiar și în rândul persoanelor aflate sub medicație anticoagulantă (terapeutică) [17]. Majoritatea subiecților par a dezvolta IA pe durata spitalizării, între circa a 6-a și 15-a zi de la internare pentru altă simptomatică condiționată de COVID-19 [19].

În condiții de pandemie disponibilitatea examenului imagistic vascular în practica noastră a fost redusă, în aproape 60% cazuri diagnosticul de IA fiind stabilit doar prin evaluare clinică. Totodată, în cadrul mai multor serii clinice se remarcă tendința de localizare „proximală” a trombilor la bolnavii cu SARS-CoV-2 – la nivelul axului arterial iliac și mai cu seamă – femuro-popliteu (unde examenul obiectiv posedă acuratețe diagnostică mai mare) [14].

Tratamentul IA asociate infecției COVID-19 este diferențiat. Pentru bolnavii terminali (muribunzi) este indicată terapia anticoagulantă și medicația paliativă. Revascularizarea deschisă, endovasculară (tromboliză, angioplastie percutană/stentare ori sporadic – tromboaspirație mecanică) sau hibrid este oferită bolnavilor cu IA de gradul II (Rutherford), în funcție de disponibilități, dar și parametrii clinici. Totodată, rata amputațiilor primare poate ajunge până la 30% [17]. Când este posibil, intervenția de revascularizare se va efectua cu anestezie locală fie locoregională, evitând cea generală.

Analiza multivariațională realizată de către Gonzalez-Fajardo *et al.* a scos în evidență faptul, că asocierea IA la un pacient cu COVID-19 sporește riscul mortalității de 7,5 ori [20]. Letalitatea elevată în studiul nostru poate fi explicată prin rata înaltă a afectării pulmonare specifice, a comorbidităților, vârsta avansată a bolnavilor, timpul prolongat de la debutul IA până la internare/transfer spre IMU și, corespunzător, numărul mare de ischemii ireversibile. Totodată, lotul nostru este unul neomogen – include pacienți cu ischemii ale extremităților superioare și inferioare, etiologie variată a IA, scor Brixia și abord curativ diferit. Prin urmare, interpretarea și compararea rezultatelor tratamentului cu cele obținute în cadrul altor cercetări se va face cu precauție, ținând cont de factorii specificați.

Concluzii

Ischemia acută a extremităților la bolnavii infectați cu SARS-CoV-2 se asociază cu o rată elevată de amputații și deces, corelată cu prezența injuriei pulmonare. Abordul curativ convențional nu asigură rezultate clinice optime, frecvența retrombozei fiind

înalță. Indicii de laborator și biomarkerii serici pot manifesta valoare predictivă în estimarea supraviețuirii la respectivii pacienți.

Bibliografie

- Phelan A.L., Katz R., Gostin L.O., *The novel coronavirus originating in Wuhan, China: challenges for global health governance*. JAMA, 2020; 323:709-10.
- WHO. *Timeline of WHO's response to COVID-19*. <https://www.who.int/news/item/29-06-2020-covid-timeline> (accessed December 29, 2020).
- Connors J.M., Levy J.H., *COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation*. Blood, 2020; 135:2033-40.
- 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(8):799-801.
- Bellosta R., Luzzani L., Natalini G. et al., *Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia*. J. Vasc. Surg., 2020; 72(6):1864-72.
- Björck M., Earnshaw J.J., Acosta S. et al., *Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Acute Limb Ischaemia*. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg., 2020; 59(2):173-218.
- Callum K., Bradbury A., *ABC of arterial and venous disease: Acute limb ischaemia*. BMJ, 2000; 320(7237):764-7.
- Borghesi A., Maroldi R., *COVID-19 outbreak in Italy: experimental chest X-ray scoring system for quantifying and monitoring disease progression*. La radiologia medica, 2020; 125(5):509-13.
- MedCalc Software Ltd. *Comparison of proportions calculator*. https://www.medcalc.org/calc/comparison_of_proportions.php (Version 22.009; accessed August 23, 2023)
- Chesmedzhieva B., Stanev S., *Acute limb ischemia of upper extremity in patients with active COVID-19 infection*. Knowledge – International Journal, 2021; 49(4):601-4.
- Polyanskaya E.A., Sidorova K.V., Obernina A. P. et al., *Results of thrombectomy in lower-extremity ischemia in patients with COVID-19 and respiratory failure of different severity*. Russian Journal of Cardiology, 2022; 27(11):5260.
- Naouli H., Jiber H., Bouarhroum A., *Acute limb ischemia in COVID-19 patients: A single university center experience*. Cureus, 2022; 14(12):e32829.
- Aimanan K., Mohd Ali N.N.N., Abdul Rahman M.N.A. et al., *Acute limb ischemia among COVID-19 patients in Hospital Kuala Lumpur*. Open-Access Maced. J. Med. Sci., 2022; 10(B):2387-91.
- Goldman I.A., Ye K., Scheinfeld M.H., *Lower-extremity arterial thrombosis associated with COVID-19 is characterized by greater thrombus burden and increased rate of amputation and death*. Radiology, 2020; 297:E263-9.
- Galyfos G., Sianou A., Frountzas M. et al., *Acute limb ischemia among patients with COVID-19 infection*. J. Vasc. Surg., 2022; 75(1):326-42.
- Pham A., Heib A., Goodman E., Lipsitz E., Indes J., *Outcomes of acute limb ischemia in COVID-19*. J. Vasc. Surg., 2022; 76(4):1006-13.e3.
- Ilonzo N., Judelson D., Al-Jundi W. et al., *A review of acute limb ischemia in COVID-positive patients*. Semin. Vasc. Surg., 2021; 34(2):8-12.
- Klok F.A., Kruip M., van der Meer N.J.M. et al., *Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19*. Thromb. Res., 2020; 191:145-7.
- Etkin Y., Conway A.M., Silpe J. et al., *Acute arterial thromboembolism in patients with COVID-19 in the New York City area*. Ann. Vasc. Surg., 2021; 70:290-4.
- Gonzalez-Fajardo J.A., Ansuategui M., Romero C. et al., *Mortality of COVID-19 patients with vascular thrombotic complications*. Med. Clin. (Engl. Ed.), 2021; 156(3):112-7.

CZU: 618.3-06:618.11-006.2

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.29>

UNELE REZULTATE PRIVIND COMPLICAȚIILE PERINATALE LA GRAVIDELE CU SINDROMUL OVARELOR POLICHISTICE

Victoria VOLOCEAI, dr. în șt. med., asist. univer.

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: victoria.voloceai@usmf.md

Rezumat.

Scop. Evaluarea rezultatelor de apariție a complicațiilor în perioada perinatală la gravidele cu (SOP) sindromul ovarelor polichistice.

Material și metode. Cercetarea efectuată de acumulare, prelucrare și analiză a datelor a fost un studiu retrospectiv care s-a desfășurat în perioada anilor 2020-2022 în cadrul IMSP SCM nr.1. Pacientele au fost repartizate în 2 loturi: Lotul I – 60 paciente cu sindromul ovarelor polichistice și sarcina obținută. Lotul II – 60 paciente cu sarcina normală. După caracterul său, studiul realizat este descriptiv observațional. Metoda de acumulare și extragere a datelor din documentația medicală ne-a permis determinarea particularităților anamnestic-clinice, investigațiilor clinice și paraclinice (de laborator și instrumentale), evoluția sarcinii și nașterii la gravidele incluse în studiu, inclusiv și aprecierea statutului nou-născutului la naștere

Rezultate. Din rezultatele studiului efectuat se poate de confirmat, că nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistice (>0.05) între cele 2 loturi incluse în studiu. Copii vii s-au născut - 50 (94.34 ± 0.32) în lotul I comparativ cu 58 (96.7 ± 0.63) în lotul II. Moartea neonatală s-a înregistrat doar în lotul I – 3 (5.66 ± 0.32) cazuri și deces neonatal doar în lotul II – 2 (3.3 ± 0.63) cazuri.

Concluzie. Rezultatele studiului comparativ denotă că sarcina la gravidele cu SOP se finalizează cu feți macrosomi – 26.43%; cu un scor Apgar 7-8 în – 38.3%; care nu au necesitat transfer în unitatea neonatală de terapie intensivă – 64%. Monitorizarea antenatală strictă a sarcinii rămâne etalonul de aur pentru rezultate perinatale favorabile.

Cuvinte cheie: sindromul ovarelor polichistice (SOP), perinatal, gravide, sarcină, complicații.

Summary. Some results of perinatal complications in pregnant women with polycystic ovary syndrome.

Purpose. Evaluation of the results of complications in the perinatal period in pregnant women with (PCOS) polycystic ovary syndrome.

Material and methods. The research carried out for the accumulation, processing and analysis of data was a retrospective study that was carried out during the years 2020-2022 within IMSP SCM no. 1, the patients were divided into 2 groups: Group I – 60 patients with polycystic ovary syndrome and pregnancy achieved. Group II – 60 patients with normal pregnancy. According to its character, the study carried out is descriptive observational. The method of accumulating and extracting data from the medical documentation did not allow the determination of anamnestic-clinical peculiarities, clinical and paraclinical investigations (laboratory and instrumental), the evolution of the pregnancy and the birth of the pregnant women included in the study, including the assessment of the status of the newborn at birth.

Results. From the results of the study, it can be confirmed that there were no statistically significant differences (>0.05) between the 2 groups included in the study. Live children were born - 50 (94.34 ± 0.32) in group I compared to 58 (96.7 ± 0.63) in group II. Neonatal death was registered only in group I – 3 (5.66 ± 0.32) cases and neonatal death only in group II – 2 (3.3 ± 0.63) cases.

Conclusion. The results of the comparative study show that pregnancy in pregnant women with PCOS ends with macrosomic fetuses - 26.43%; with an Apgar score of 7-8 in – 38.3%; who did not require transfer to the neonatal intensive care unit – 64%. Strict antenatal monitoring of pregnancy remains the gold standard for favorable perinatal outcomes.

Keywords: polycystic ovary syndrome (PCOS), perinatal, pregnant, pregnancy, complications.

Резюме. Некоторые результаты перинатальных осложнений у беременных с синдромом поликистоза яичников.

Цель. Оценка результатов осложнений в перинатальном периоде у беременных с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ).

Материал и методы. Исследование, проведенное с целью накопления, обработки и анализа данных, представляло собой ретроспективное исследование, которое проводилось в течение 2020-2022 годов в рамках ИМСП СКМ №. 1 пациентки были разделены на 2 группы: I группа - 60 пациенток с синдромом поликистозных яичников и наступившей беременностью II группа - 60 пациенток с нормально протекающей беременностью. По характеру проведенное исследование - описательно-обсервационное. Метод накопления и наблюдения. Извлечение данных

из медицинской документации не позволило определить анамнестически-клинические особенности, клинические и параклинические исследования (лабораторные и инструментальные), течение беременности и родов беременных, включенных в исследование, в том числе оценить состояние новорожденного при рождении.

Результаты. По результатам исследования можно подтвердить отсутствие статистически значимых различий ($>0,05$) между двумя группами, включенными в исследование. Живых детей родилось - 50 ($94,34 \pm 0,32$) в I группе против 58 ($96,7 \pm 0,63$) во II группе. Неонатальная смертность зарегистрирована только в I группе - 3 ($5,66 \pm 0,32$) случая, неонатальная смертность только во II группе - 2 ($3,3 \pm 0,63$) случая.

Заключение. Результаты сравнительного исследования показывают, что беременность у беременных с СПКЯ заканчивается макросомальными плодами - 26,43%; при оценке по шкале Апгар 7-8 баллов - 38,3%; которым не потребовался перевод в отделение реанимации новорожденных - 64%. Строгий антенатальный мониторинг беременности остается золотым стандартом благоприятных перинатальных исходов.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников (СПКЯ), перинатальный период, беременность, беременность, осложнения.

Introducere.

Sindromul Ovarelor Polichiste (SOP) la gravide prezintă un risc ridicat pentru complicații materne, care ulterior pot influența rezultatele perinatale [1, 2, 5, 8]. Prezența comorbidităților și dezvoltarea complicațiilor în timpul gestației influențează rezultatele neonatale. Nou-născuții femeilor cu sindromul polichistic au un risc crescut pentru nașterea prematură, iar la naștere pot prezenta diagnostic de macrosomie, restricție de creștere intrauterină (RCIU), aspirație de meconiu, scorul Apgar scăzut asociat cu internare în unitatea terapie intensivă neonatală [42, 58, 67].

Scop.

Evaluarea rezultatelor de apariție a complicațiilor în perioada perinatală la gravide cu (SOP) sindromul ovarelor polichistice.

Material și metode.

Cercetarea efectuată de acumulare, prelucrare și analiză a datelor a fost un studiu retrospectiv, care s-a desfășurat în perioada anilor 2020-2022 în cadrul IMSP SCM nr. 1. Pacientele au fost repartizate în 2 loturi:

Lotul I - 60 paciente cu sindromul ovarelor polichistice și sarcină obținută.

Lotul II - 60 paciente cu sarcina normală.

După caracterul său, studiul realizat este descriptiv observațional. Metoda de acumulare și extragere a datelor din documentația medicală ne-a permis determinarea particularităților anamnestic-clinice, investigațiilor clinice și paraclinice (de laborator și instrumentale), evoluția sarcinii și nașterii a gravide-

lor incluse în studiu, inclusiv și aprecierea statutului nou-născutului la naștere.

Metoda de cercetare a studiului clinic retrospectiv a constat în analiza matematică, comparativă și statistică a rezultatelor obținute din actele medicale, investigațiile clinice și paraclinice. Datele obținute au fost reprezentate prin grafice și tabele.

Rezultate și discuții.

Din rezultatele studiului efectuat se poate de confirmat, că nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistice ($>0,05$) între cele 2 loturi incluse în studiu. Copii vii s-au născut - 50 ($94,34 \pm 0,32$) în lotul I comparativ cu 58 ($96,7 \pm 0,63$) în lotul II. Moartea neonatală s-a înregistrat doar în lotul I - 3 ($5,66 \pm 0,32$) cazuri și deces neonatal doar în lotul II - 2 ($3,3 \pm 0,63$) cazuri (tab.1).

Un aspect influențat de prezența complicațiilor materne este greutatea la naștere, scorul APGAR și necesitatea de transfer în unitatea neonatală de terapie intensivă. În acest sens, am efectuat o analiză comparativă a stării nou-născuților din loturile incluse în studiu, cu scopul de a afirma sau infirma faptul că nou-născuții mamelor cu SOP sunt mai vulnerabili față de complicațiile fetale și neonatale. În cadrul lotului martor, am observat că greutatea de 3000-3499 mg a prevalat - 35 ($58,3 \pm 0,64\%$) cazuri, urmată de greutatea între 3500-3999 mg în 15 ($25 \pm 0,56\%$) cazuri, ca urmare putem să menționăm, că normotrofii reprezintă majoritatea în acest lot. Greutate mică la naștere 2000-2999 mg a fost în 7 ($11,7 \pm 0,41\%$) cazuri

Tabelul 1.

Statutul nou-născuților din loturile de studiu.

STATUTUL NOU-NĂSCUTULUI	LOT I			LOT II			T	P
	n	P $\pm$ ES %	MP $\pm$ DS	n	P $\pm$ ES %	MP $\pm$ DS		
VIU	50	$94,34 \pm 0,32$	$1,05 \pm 0,23$	58	$96,7 \pm 0,63$	$1,06 \pm 0,36$	0.58	>0.05
MOARTE ANTENATALĂ	3	$5,66 \pm 0,32$		0	-		-1.76	>0.05
DECES NEONATAL	0	-		2	$3,3 \pm 0,63$		1.42	>0.06

Notă: ES- eroarea standard; MP-media ponderată; DS- deviația standard.

Tabelul 2.

Greutatea la naştere a nou-născuţilor din loturile de studiu.

GREUTATEA LA NAŞTERE	LOT I			LOT II			T
	n	P±ES %	MP±DS	n	P±ES %	MP±DS	
1000-1499 mg	3	5.66±0.32	2663.6±829.9	0	-	3157.5±781.1	-1.76
1500-1999 mg	9	16.98±0.52		3	5±0.28		-2.02*
2000-2999 mg	11	20.75±0.56		7	11.7±0.41		-1.29
3000-3499 mg	8	15.09±0.49		35	58.3±0.64		5.32***
3500-3999 mg	8	15.09±0.49		15	25±0.56		1.31
≥ 4000 mg	14	26.43±0.61		0			-4.32***

Notă: ES- eroarea standard; MP-media ponderată; DS- deviaţia standard. Veridicitatea diferenţelor comparativ cu lotul martor: *-p<0,05; **-p<0,01; ***-p<0,001

Tabelul 3.

Scorul APGAR la nou-născuţii din loturile de studiu.

SCORUL APGAR, puncte	LOT I			LOT II			T
	N	P±ES %	MP±DS	n	P±ES %	MP±DS	
9-10	2	3.8±0.24	7.73±1.57	20	33.3±0.61	8.73±3.26	4.42***
8-9	22	41.5±0.64		37	61.7±0.63		2.16*
7-8	15	28.3±0.58		0	-		-4.53**
6-7	11	20.75±0.52		3	5±0.28		-2.5*
<6	3	5.65±0.30		0	-		-1.76

Notă: ES- eroarea standard; MP-media ponderată; DS- deviaţia standard. Veridicitatea diferenţelor comparativ cu lotul martor: *-p<0,05; **-p<0,01; ***-p<0,001.

şi greutate foarte mică în 3 (5±0.28%) cazuri, macrosomie şi greutate extrem de mică la naştere nu a fost înregistrată în lotul II (tab. 2).

Analizând datele obţinute, observăm o diferenţă statistic semnificativă între loturile de studiu în următoarele intervale de greutate:

Greutate foarte mică (1500-1999 mg) în lotul I - 9 (16.98±0.52%) nou-născuţi versus 3 (5±0.28%) în lotul II, T=-2.02*;

Normotrofici (3000-3499 mg) sunt 8 (15.09±0.49%) nou-născuţi în lotul I şi 35 (58.3±0.64%) în lotul II, T=5.32***;

Macrosomie (≥ 4000 mg) s-a înregistrat în 14 (26.43±0.6%) cazuri în lotul I versus 0 cazuri în lotul II, T=-4.32***;

Aceste rezultate concluzionează că nou-născuţii mamelor cu SOP tind să aibă greutate extremă la naştere în comparaţie cu nou-născuţii din lotul martor, ce coincide cu afirmaţiile anterioare. Analizând datele obţinute la aprecierea scorului APGAR la nou-născuţii din studiu, am determinat o medie de 7.73±1.57 puncte în lotul I şi o medie de 8.73±3.26 puncte în lotul II (tab.3).

În cadrul lotului II, majoritatea nou-născuţilor au fost apreciaţi cu un scor înalt, 8-9 puncte

te în 37 (33.3±0.61%) cazuri şi 9-10 puncte în 20 (61.7±0.63%) cazuri, iar cu un scor scăzut de 6-7 puncte au fost apreciaţi 3 (5±0.28%) nou-născuţi.

Cu toate că, datele din literatura de specialitate menţionează faptul că copiii mamelor cu SOP prezintă un risc crescut de a fi apreciaţi cu scorul Apgar <7 puncte, studiul nostru nu a găsit diferenţă semnificativ statistică (p>0.05) în grupul cu punctajul mai mic decât 6 puncte (Tabelul 15).

Totuşi, diferenţă statistică veridică s-a depistat în următoarele grupe:

Cu 9-10 puncte au fost apreciaţi 2 (3.8±0.24%) nou-născuţi în lotul I versus 20 (33.3±0.61%) în lotul II, T=4.42***.

Cu 8-9 puncte au fost apreciaţi 22 (41.5±0.64%) nou-născuţi în lotul I versus 37 (61.7±0.63%) în lotul II, T=2.16*.

Cu 7-8 puncte au fost apreciaţi 15 (28.3±0.58%) nou-născuţi în lotul I versus 0 în lotul II, T=-4.53***.

Cu 6-7 puncte au fost apreciaţi 11 (20.75±0.52%) nou-născuţi în lotul I versus 3 (5±0.28%) în lotul II, T=-2.5*.

Analizând datele despre aspectul apelor lichidului amniotic nu am găsit diferenţă statistică (p>0.05). În ambele loturi apele lichidului amniotic curate au fost

Tabelul 4.

Caracteristica loturilor de studiu după aspectul apelor lichidului amniotic.

APELE LICHIDULUI AMNIOTIC	LOT I			LOT II			T	P
	N	P±ES %	MP±DS	n	P±ES %	MP±DS		
CURATE	44	83±0.51	1.37±0.87	52	86.7±0.44	1.22±0.62	0.533	>0.05
MECONIALE DENSE	1	1,9±0.18		2	3.3±0.23		0.481	>0.05
MECONIALE FLUIDE	5	9.44±0.40		6	10±0.39		0.1	>0.05
SANGVINOLENTE	3	5.66±0.32		0	-		-1.76	>0.05

Notă: ES- eroarea standard; MP-media ponderată; DS- deviația standard.

Tabelul 5.

Transferul în NNU a nou-născuților din loturile de studiu.

TRANSFERUL ÎN UNITATE NEONATALĂ DE TERAPIE INTENSIVĂ	LOT I			LOT II			T
	n	P±ES %	MP±DS	n	P±ES %	MP±DS	
TRANSFERAT ÎN NNU	18	36±0.68	1.64±0.48	7	11.7±0.41	1.88±0.32	-3.03**
NU A FOST TRANSFERAT ÎN NNU	32	64±0.68		53	88.3±0.41	3.03**	

Notă: ES- eroarea standard; MP-media ponderată; DS- deviația standard. Veridicitatea diferențelor comparativ cu lotul martor: *-p<0,05; **-p<0,01; ***-p<0,001.

observate în majoritatea cazurilor, 44 (83±0.51%) cazuri în lotul I și 52 (86.7±0.44%) cazuri în lotul II. Apele meconiale fluide au fost în 5 (9.44±0.40%) cazuri în lotul I și în 6 (10±0.39%) cazuri în lotul II, iar meconiale dense într-un (1,9±0.18%) caz în lotul I și în 2 (3.3±0.23%) cazuri în lotul II (tab. 4).

Apele lichidului amniotic sangvinolente au fost doar la pacientele cu sindromul SOP în 3 (5.66±0.32%) cazuri.

În ceea ce privește transferul nou-născuților în NNU, am observat că nou-născuții mamelor cu SOP au fost mai des transferați în NNU comparativ cu lotul martor (tab. 5).

Așadar, din lotul I – 18 (36±0.68%) nou-născuți au fost transferați în terapie intensivă comparativ cu 7 (11.7±0.41%) nou-născuți din lotul II. Mai mult ca atât, s-a demonstrat că aceste doua loturi sunt diferite statistic cu veridicitatea diferenței p<0.01.

Concluzii

Rezultatele studiului comparativ denotă că sarcina la gravidele cu SOP se finalizează cu feți macrosomi – 26.43%; cu un scor Apgar 7-8 în – 38.3%; care nu au necesitat transfer în unitatea neonatală de terapie intensivă – 64%. Monitorizarea antenatală strictă a sarcinii rămâne etalonul de aur pentru rezultate perinatale favorabile.

Bibliografie.

1. Boomsma C.M., Eijkemans M.J.C., Hughes E.G., Visser G.H.A., Fauser B.C.J.M., Macklon N.S. *A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome*. În: Human Reproduction Update. 2006, nr. 12 (6), pp. 673-683, EISSN 1460-2369.

2. Ejaz Z., Khan A. A., Ullah S. S., Hayat M. A., Maqbool M. A., Baig A. A. *The Effects of Gestational Diabetes on Fetus: A Surveillance Study*. În: Cureus. 2023, nr. 15(2): E35103, ISSN 2168-8184.

3. Golandaz R., Mishra S., Gupta S. *Pregnancy outcomes in the in vitro fertilization conceived polycystic ovary syndrome patients: a prospective study*. În: International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology. 2022, nr. 11(9), pp. 2406-2410, EISSN 2320-1789.

4. Jie H. Y., Zhou X., Zhao M. P., Hu M., Mai Q. Y., Zhou C. Q. *Pregnancy outcomes in patients with polycystic ovary syndrome who conceived after single thawed blastocyst transfer: a propensity score-matched study*. În: BMC Pregnancy Childbirth. 2022, nr. 22(718), ISSN 1471-2393.

5. Karakoç G., Yalçın S. E., Yavuz A., Öztürk Ç., Yücel A. *The relationship between the low Apgar scores of the newborns and hematologic parameters which are inflammatory markers*. În: Perinatal Journal. 2020, nr. 28(3), pp. 157-163, EISSN 1305-3124.

6. Rees D.A., Jenkins-Jones S., Morgan C.L. *Contemporary Reproductive Outcomes for Patients With Polycystic Ovary Syndrome: A Retrospective Observational Study*. În: The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2016, nr. 101(4), pp. 1664-1672, EISSN 1945-7197.

7. Su L., Meilan M., Shan X., Longfei L., Xiuyu H., Ling H., Linlin W., Ruochun L., Chunyu H., Yong Z., Lianghui D. *Pregnancy Outcomes of Women With Polycystic Ovary Syndrome for the First In Vitro Fertilization Treatment: A Retrospective Cohort Study With 7678 Patients*. În: Frontiers in Endocrinology. 2020, nr. 11, ISSN 1664-2392.

CZU: 618.3/.4:618.11-006.2

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.30>

PARTICULARITĂȚILE EVOLUȚIEI SARCINII ȘI NAȘTERII LA FEMEILE CU SINDROM DE OVAR POLICHISTIC

Victoria VOLOCEAI, dr. în șt. med., asist. univ.

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: victoria.voloceai@usmf.md

Rezumat.

Scop. Identificarea particularităților evoluției sarcinii și nașterii la gravidele cu (SOP) sindromul ovarelor polichistice.

Material și metode. Studiul a fost retrospectiv, care s-a desfășurat în perioada anilor 2020-2022 în cadrul IMSP SCM nr.1. Pacientele au fost împărțite în 2 loturi: Lotul I – 60 paciente cu sindromul ovarelor polichistice și sarcină obținută. Lotul II – 60 paciente cu sarcină normală. După caracterul său, studiul realizat este descriptiv observațional. Metoda de acumulare și extragere a datelor din documentația medicală a permis determinarea particularităților anamnestic-clinice, investigațiilor clinice și paraclinice (de laborator și instrumentale), evoluția sarcinii și nașterii la gravidele incluse în studiu, inclusiv și aprecierea statutului nou-născutului la naștere.

Rezultate. Din rezultatele studiului efectuat, putem confirma următoarele particularități a evoluției sarcinii la gravidele cu SOP: în lotul II preponderent s-a obținut sarcină unică în 57 ($95\pm 0.28\%$) cazuri și gemelară în 3 ($5\pm 0.28\%$). Aceleași rezultate au fost obținute și în lotul I, 42 ($70\pm 0.59\%$) cazuri de sarcină unică și 16 ($26.7\pm 0.57\%$) cazuri de sarcină gemelară. Prin aceste rezultate s-a constatat o diferență statistică semnificativă în aceste 2 grupuri ($p < 0.05$). Rezultatele obținute în studiu coincid cu datele din literatură, ce putem confirma că datele obținute în studiul nostru sunt veridice.

Concluzie. Rezultatele studiului comparativ denotă că sarcina la gravidele cu SOP se finalizează preponderent la termen – 58.5% și preponderent prin operație cezariană – 62.26%.

Cuvinte cheie: sindromul ovarelor polichistice (SOP), gravide, naștere.

Summary. The particulars of the evolution of pregnancy and birth in pregnant women with polycystic ovary syndrome.

Purpose. Identifying the particularities of pregnancy and birth in pregnant women with (PCOS) polycystic ovary syndrome.

Material and methods. The study was retrospective which took place during the years 2020-2022 within IMSP SCM no. 1, patients divided into 2 groups: Group I – 60 patients with polycystic ovary syndrome and pregnancy achieved. Group II – 60 patients with normal pregnancy. According to its nature, the study carried out is descriptive observational. The method of accumulating and extracting data from the medical documentation did not allow the determination of anamnestic-clinical peculiarities, clinical and paraclinical investigations (laboratory and instrumental), the evolution of the pregnancy and the birth of the pregnant women included in study, including the assessment of the status of the newborn at birth.

Results. From the results of the conducted study we can confirm the following particularities of the pregnancy evolution in pregnant women with PCOS, that in the II group predominantly a single pregnancy was obtained in 57 ($95\pm 0.28\%$) cases and a twin pregnancy in 3 ($5\pm 0.28\%$). The same results were obtained in group I, 42 ($70\pm 0.59\%$) cases of single pregnancy and 16 ($26.7\pm 0.57\%$) cases of twin pregnancy. Through these research results, a significant statistical difference was found in these 2 groups ($p < 0.05$), these obtained results of the study coincide with the data from the literature, which we can confirm that the obtained data of our study are true.

Conclusion. The results of the comparative study show that the pregnancy of pregnant women with PCOS is completed mainly at term - 58.5% and mainly by caesarean section - 62.26%.

Keywords: polycystic ovary syndrome (PCOS), pregnant, pregnancy.

Резюме. Особенности течения беременности и родов у женщин с синдромом поликистозных яичников.

Цель. Выявление особенностей течения беременности и родов у беременных с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ).

Материал и методы. исследование было ретроспективным и проводилось в течение 2020-2022 годов в рамках IMSP SCM no. 1 пациентки разделены на 2 группы: I группа – 60 пациенток с синдромом поликистозных яичников и наступившей беременностью. II группа – 60 пациенток с нормально протекающей беременностью. По своему характеру проведенное исследование носит описательно-обсервационный характер. Метод сбора и извлечения данных медицинской документации не позволил определить анамнестически-клинические особенности, клинические и параклинические исследования (лабораторные и инструментальные), течение беременности. и роды беременных, включенных в исследование, включая оценку состояния новорожденного при рождении.

Полученные результаты. По результатам проведенного исследования можно подтвердить следующие особенности течения беременности у беременных с СПКЯ: во II группе преимущественно одноплодная беременность получена в 57 (95±0,28%) случаях, а двойня - в 3 (5±0,28%). Такие же результаты были получены в I группе: 42 (70±0,59%) случаев одноплодной беременности и 16 (26,7±0,57%) случаев дуплодной беременности. Благодаря данным исследованиям в этих 2 группах была обнаружена значительная статистическая разница (p<0,05), полученные результаты исследования совпадают с данными литературы, чем мы можем подтвердить достоверность полученных данных нашего исследования.

Заключение. Результаты сравнительного исследования показывают, что беременность у беременных с СПКЯ завершается преимущественно в срок - 58,5% и преимущественно путем кесарева сечения - 62,26%.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников (СПКЯ), беременность, роды.

Introducere.

Gravidele cu sindromul ovarelor polichiste prezintă un risc ridicat pentru complicații materne, care ulterior pot influența rezultatele perinatale [1, 2, 5, 8].

Prin studierea anamnezei ginecologice și obstetricale a pacientelor cu sindromul ovarelor polichistice a fost posibil de identificat factorii predictivi de risc. La fel, a fost apreciată influența sindromului ovarelor polichistice asupra evoluției sarcinii și a nașterii [3, 4, 5, 7, 8].

Scopul studiului a reprezentat identificarea particularităților evoluției sarcinii și nașterii la gravidele cu SOP.

Material și metode.

Studiul a fost retrospectiv care s-a desfășurat în perioada anilor 2020-2022 în cadrul IMSP SCM nr.1, pacientele au fost împărțite în 2 loturi:

Lotul I – 60 paciente cu sindromul ovarelo polichistice și sarcină obținută.

Lotul II – 60 paciente cu sarcină normală.

După caracterul său, studiul realizat este descriptiv observațional. Metoda de acumulare și extragere a datelor din documentația medicală ne-a permis determinarea particularităților anamnestic-clinice, investigațiilor clinice și paraclinice (de laborator și instrumentale), evoluția sarcinii și nașterii la gravidele incluse în studiu, inclusiv și aprecierea statutului nou-născutului la naștere. Metoda de cercetare a studiului clinic retrospectiv a constatat în analiza matematică, comparativă și statistică a rezultatelor obținute din actele medicale, investigațiile clinice și paraclinice. Datele obținute au fost reprezentate prin grafice și tabele.

Rezultate și discuții.

În rezultatul analizei particularităților evoluției sarcinii la gravidele cu SOP în cadrul studiului nostru, din tabelul 1, se observă că în lotul II preponderent s-a obținut sarcină unică în 57 (95±0.28%) cazuri și gemelară în 3 (5±0.28%). Aceeași ordine a fost și în lotul I, 42 (70±0.59%) cazuri de sarcină unică și 16 (26.7±0.57%) cazuri de sarcină gemelară. Totuși, s-a constatat o diferență statistic semnificativă în aceste 2 grupuri (p<0.05), această constatare este în concordanță cu datele din literatură, care demonstrează că pacientele cu SOP supuse tratamentului pentru infertilitate prezintă un risc crescut pentru sarcină gemelară. În contrast, nu s-a depistat diferență statistic semnificativă între loturi în grupul de sarcină multiplă (p>0.05), doar 2 (3.3±0.23%) cazuri în lotul I și nici un caz în lotul II. Acest fapt este explicat în literatura de specialitate, ajustarea dozelor tratamentului medicamentos are succes în obținerea unei sarcini monofetale.

Obiectivul primar al acestui studiu este monitorizarea sarcinii, accentuarea particularităților la gestanțele cu polichistoză și demonstrarea diferenței statistice între lotul I și II.

În figura 1, se poate de observat că la 48 (80±0.52%) paciente din lotul I sarcina a decurs cu complicații perinatale versus 14 (23,3±0.55%) paciente în lotul II.

În cadrul lotului II, la majoritatea pacientelor sarcina a evoluat normal fără particularități – 46 (76.7±0.55%) cazuri, ulterior, 6 (10±0.39%) paciente au fost diagnosticate cu tulburări hipertensive induse de sarcină , în 5 (8.3±0.35%) cazuri s-a stabilit restricție de creștere intrauterină, și în final, doar la 3 (5±0.28%) gravide a fost diagnosticat diabetul zaharat gestațional (fig. 2).

Tabelul 1.

Caracteristica loturilor de studiu după sarcinile obținute.

SARCINI OBTINUTE	LOT I			LOT II			T	P
	n	P±ES %	MP±DS	n	P±ES %	MP±DS		
UNICĂ	42	70±0.59	1.33±0.54	57	95±0.28	1.05±0.21	3.78	<0.05
GEMELARĂ	16	26.7±0.57		3	5±0.28		-3.37	<0.05
MULTIPLĂ	2	3.3±0.23		0	-		-1.42	>0.05

Notă: ES- eroarea standard; MP-media ponderată; DS- deviația standard.

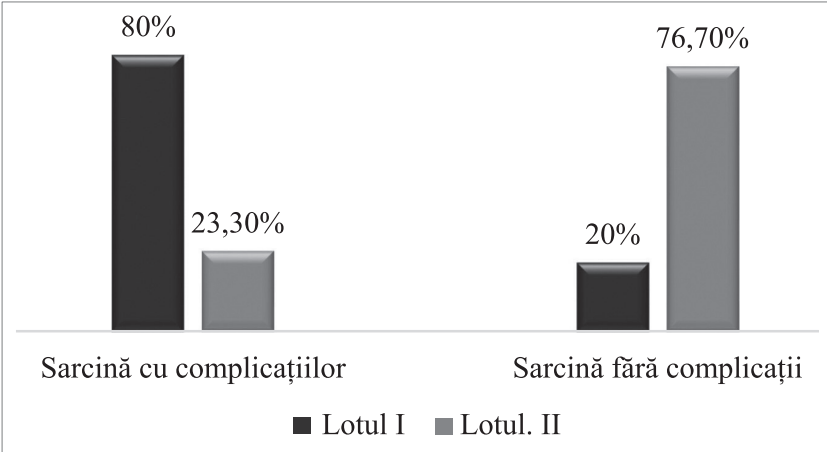


Figura 1. Evoluţia sarcinii cu sau fără complicaţii perinatale, (%).

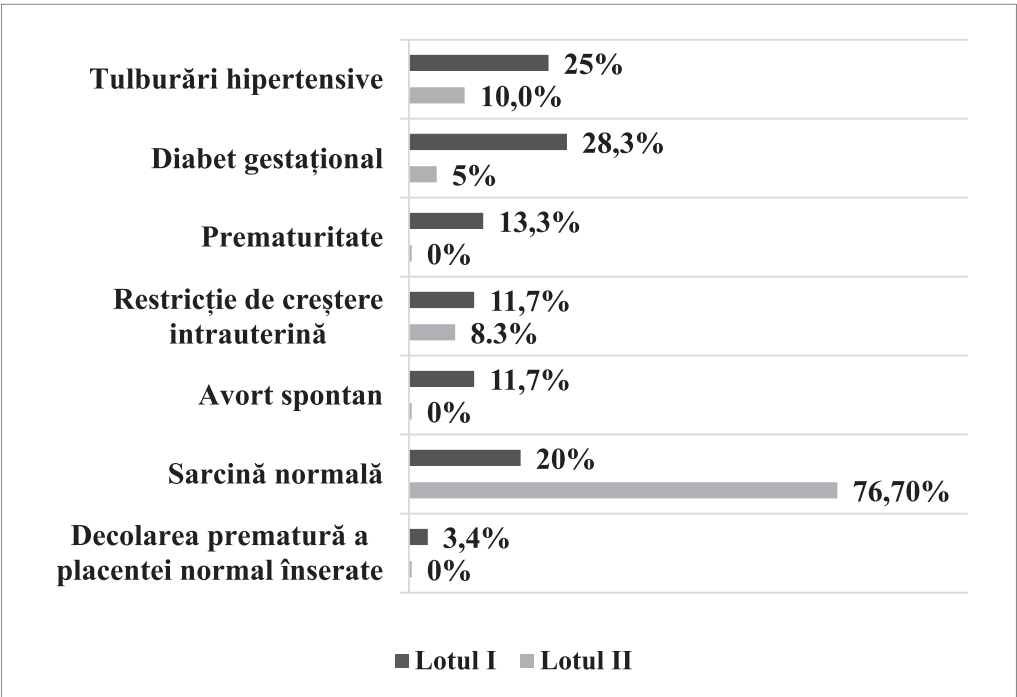


Figura 2. Caracteristica loturilor de studiu după particularităţile evoluţiei sarcinii, (%).

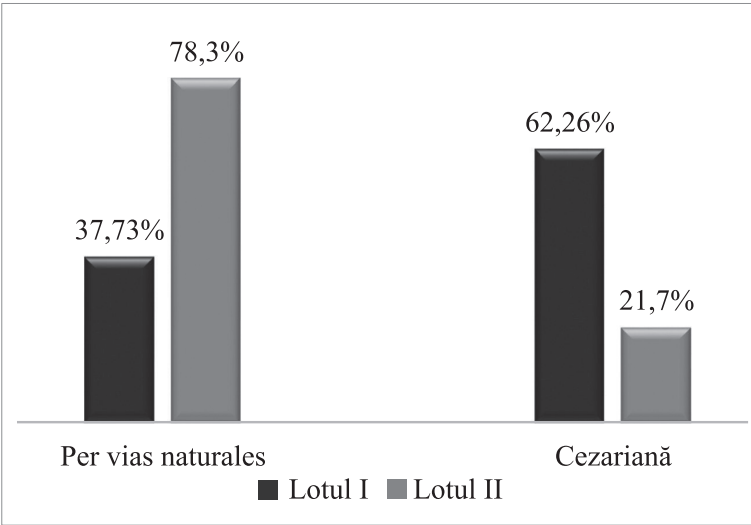


Figura 3. Caracteristica loturilor de studiu după modalitatea finalizării naşterii, (%).

Tabelul 2.

Caracteristica loturilor de studiu după particularitățile evoluției sarcinii.

EVOLUȚIA SARCINII	LOT I			LOT II			T
	n	P±ES %	MP±DS	n	P±ES %	MP±DS	
TULBURĂRI HIPERTENSIVE INDUSE DE SARCINĂ	15	25±0.52	3.69±2.08	6	10±0.39	5.13±1.69	-2.18 *
DIABET ZAHARAT GESTAȚIONAL	17	28.3±0.55		3	5±0.28		-3.58 ***
PREMATURITATE	8	13.3±0.41		0	-		-3.01 **
RESTRICȚIE DE CREȘTERE INTRAUTERINĂ	7	11.7±0.39		5	8.3±0.35		-0.6
AVORT SPONTAN	7	11.7±0.39		0	-		-2.79 **
SARCINĂ NORMALĂ	12	20±0.48		46	76.7±0.55		7.47 ***
DECOLAREA PREMATURĂ A PLACENTEI ÎNSERATE NORMAL	2	3.4±0.22		0	-		-1,42

Notă: ES- eroarea standard; MP-media ponderată; DS- deviația standard. Veridicitatea diferențelor comparativ cu lotul martor: *-p<0,05; **-p<0,01; ***-p<0,001.

Tabelul 3.

Caracteristica loturilor de studiu în funcție de termenul nașterii.

TERMENUL NAȘTERII	LOT I			LOT II			T
	n	P±ES %	MP±DS	n	P±ES %	MP±DS	
LA TERMEN	31	58.5±0.68	1.41±0.49	57	95±0.28	1.05±0.21	4.93 ***
PREMATURĂ	22	41.5±0.68		3	5±0.28		-4.93 ***

Notă: ES- eroarea standard; MP-media ponderată; DS- deviația standard. Veridicitatea diferențelor comparativ cu lotul martor: *-p<0,05; **-p<0,01; ***-p<0,001.

Tabelul 4.

Caracteristica loturilor de studiu după tipul nașterii.

TIPUL NAȘTERII	LOT I			LOT II			T
	N	P±ES %	MP±DS	N	P±ES %	MP±DS	
INDUSĂ	40	75.47±0.59	1.24±0.43	24	40±0.63	1.6±0.49	-4.06 ***
SPONTANĂ	13	24.52±0.59		36	60±0.63		4.06 ***

Notă: ES- eroarea standard; MP-media ponderată; DS- deviația standard. Veridicitatea diferențelor comparativ cu lotul martor: *-p<0,05; **-p<0,01; ***-p<0,001.

Tabelul 5.

Caracteristica loturilor de studiu după modalitatea finalizării nașterii.

MODALITATEA FINALIZĂRII NAȘTERII	LOT I			LOT II			T
	n	P±ES %	MP±DS	n	P±ES %	MP±DS	
PER VIAS NATURALIS	20	37.73±0.67	1.62±0.48	47	78.3±0.53	1.21±0.41	4.72***
CEZARIANĂ	33	62.26±0.67		13	21.7±0.53		-4.72***

Notă: ES- eroarea standard; MP-media ponderată; DS- deviația standard. Veridicitatea diferențelor comparativ cu lotul martor: *-p<0,05; **-p<0,01; ***-p<0,001

Trebuie menționat că 8 gravide din lotul I au prezentat câte 2 complicații concomitent. Diferență semnificativ statistică (*- p<0,05; **-p<0,01; ***-p<0,001) putem observa în următoarele grupuri:

- Tulburări hipertensive induse de sarcină– 15 (25±0.52) în lotul I versus 6 (10±0.39) cazuri în lotul II, cu valoarea T= -2.18*;

- Diabet zaharat gestațional – 17 (28.3±0.55%) înlotul I versus 3 (5±0.28%) cazuri în lotul II, cu T=-3.58***.

- prematuritate – 8 (13.3±0.41%) cazuri în lotul I versus 0 cazuri în lotul II, cu T=-3.01**;

- avort spontan – 7 (11.7±0.39%) cazuri în lotul I versus 0 cazuri în lotul II, cu T= -2,79**;

● sarcină normală – 12 ($20 \pm 0.48\%$) cazuri în lotul I versus 46 ($76.7 \pm 0.55\%$) în lotul II, cu $T=7.47^{***}$.

Valoarea negativă a lui T o putem interpreta în felul următor, că în lotul I sunt mai multe cazuri decât în lotul II și invers T pozitiv este atunci când în lotul I sunt mai puține cazuri decât în lotul II.

Această constatare este în concordanță cu datele din literatura de specialitate, care demonstrează că pacientele cu SOP prezintă un risc crescut pentru complicații perinatale așa ca: tulburări hipertensive induse de sarcină, diabet zaharat gestațional, prematuritate și avort spontan [4, 8].

La această etapă este semnificativ de menționat că lotul I s-a micșorat la 53 paciente în urma acelor 7 avorturi spontane (tab. 2).

Cunoscând faptul, că termenul nașterii este un factor esențial care determină morbiditatea neonatală, am analizat acest aspect la pacientele din studiul nostru.

Analizând ponderea nașterii premature în studiul nostru (tab. 3), nașterea la termen s-a determinat în 31 ($58.5 \pm 0.68\%$) cazuri în lotul I comparativ cu 57 ($95 \pm 0.28\%$) cazuri în lotul II. Pe de altă parte, nașterea prematură a survenit în 22 ($41.5 \pm 0.68\%$) cazuri în primul lot comparativ cu 3 ($5 \pm 0.28\%$) cazuri în lotul II. Aceste 2 loturi demonstrează diferență statistic semnificativă ($p < 0.01$), explicându-se prin faptul, că lotul gestantelor cu sindromul ovarelor polichistice este supus complicațiilor pe parcursul sarcinii, ce poate să majoreze riscul pentru naștere prematură.

Așadar, ne-am propus să analizăm acest factor în studiul de față și am stabilit că inducerea nașterii a avut loc în 40 ($75.47 \pm 0.59\%$) cazuri în lotul I și 24 ($40 \pm 0.63\%$) cazuri în lotul II. Nașterea spontană a survenit în 13 ($24.52 \pm 0.59\%$) cazuri în lotul I versus 36 ($60 \pm 0.63\%$) cazuri în lotul II (tab. 4). Rezultatele obținute arată o diferență statistică semnificativă ($p < 0.01$).

Rezultatele obținute arată o diferență statistic semnificativă între cele 2 loturi ($p < 0.01$), per vias naturales au născut 20 ($37.73 \pm 0.67\%$) gestante în lotul I comparativ cu 47 ($78.3 \pm 0.53\%$) în lotul II (fig.3), iar finalizarea sarcinii prin operație cezariană a avut loc în 33 ($62.26 \pm 0.67\%$) cazuri în lotul I versus 13 ($21.7 \pm 0.53\%$) în lotul II (tab. 5).

Aceste constatări subliniază cele menționate anterior, precum că, pacientele cu polichistoză au un risc majorat de a finaliza sarcina prin operație cezariană, acest fapt la fel este datorat complicațiilor suportate pe parcursul sarcinii.

Concluzii.

Studiul a demonstrat că sarcina la gravidele cu sindromul ovarelor polichistice se complică cu hipertensiune indusă de sarcină – 25%; diabet zaharat gestațional – 28.3%; prematuritate – 13.3%; restricții de creștere intrauterină – 11.7%. Rezultatele studiului comparativ denotă că sarcina la gravidele cu SOP se finalizează preponderent la termen – 58.5% și preponderent prin operație cezariană – 62.26%.

Bibliografie.

1. Boomsma C.M., Eijkemans M.J.C., Hughes E.G., Visser G.H.A., Fauser B.C.J.M., Macklon N.S. *A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome*. În: Human Reproduction Update. 2006, nr. 12(6), pp. 673-683, EISSN 1460-2369.
2. D'Alterio M. N., Sigilli M., Succu A. G., Ghisu V., Laganà A.S., Sorrentino F., Nappi L., Tinelli R., Angioni S. *Pregnancy outcomes in women with polycystic ovarian syndrome*. În: Minerva Obstetrics and Gynecology. 2021, nr. 74(1), pp. 45-59, PMID 3387690.
3. De Frène V., Vansteelandt S., T'Sjoen G., Gerris J., Somers S., Vercruyse L., De Sutter P. *A retrospective study of the pregnancy, delivery and neonatal outcome in overweight versus normal weight women with polycystic ovary syndrome*. În: Human Reproduction. 2014, nr. 29(10), pp. 2333-2338, EISSN 1460-2350.
4. Golandaz R., Mishra S., Gupta S. *Pregnancy outcomes in the in vitro fertilization conceived polycystic ovary syndrome patients: a prospective study*. În: International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology. 2022, nr. 11(9), pp. 2406-2410, EISSN 2320-1789.
5. Laiba T., Jabeen S., Kamran H., Butt A., Yemeen M., Nazir M., Nazir S., Nosheen H., e Haram T., Javed S., Ali H., Ghouri S., Khan H. H. *Association of Pregnancy Outcome Complications Among Females With Polycystic Ovary Syndrome: Complications Among Females With Polycystic Ovary Syndrome*. În: DIET FACTOR. Journal of Nutritional Food Sciences. 2022, nr. 3(2), pp. 12-16, EISSN 2789-8105.
6. Qin J.Z., Pang L.H., Li M.J., Fan X. J., Huang R. D., Chen H. Y. *Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis*. În: Reproductive Biology and Endocrinology. 2013, nr. 11(56), ISSN 1477-7827.
7. Rees D.A., Jenkins-Jones S., Morgan C.L. *Contemporary Reproductive Outcomes for Patients With Polycystic Ovary Syndrome: A Retrospective Observational Study*. În: The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2016, nr. 101(4), pp. 1664-1672, EISSN 1945-7197.
8. Rizwana A., Rajkumar. S. A., Anuradha C. R. *Pregnancy and perinatal outcomes in women with polycystic ovarian syndrome*. În: International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology. 2021, nr. 10(11), pp. 4232-4235, EISSN 2320-1789.

REFERATE GENERALE

CZU: 614.2:614.1

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.31>**ABORDARE SISTEMICĂ PENTRU REDUCEREA RISCULUI DE ERORI MEDICALE**

Serghei PISARENCO¹, dr. hab. în șt. med., conf. univer.,
Sofia ALEXANDRU¹, ftiziopneumolog, m.m.s.p.,
Ion HAIDARLÎ¹, dr. hab. în șt. med., conf. cercet., membru cor. AȘMM,
Constantin PISARENCO², dr. în drept, conf. univer.,
Mihaela MANEA¹, ftiziopneumolog, m.m.s.p.

¹ IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldova

² Universitatea Liberă Internațională din Moldova, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: serghei.pisarenco@gmail.com

Rezumat.

Introducere. Erorile medicale reprezintă o problemă semnificativă. Învățând din erorile trecute, elaborând și aplicând măsuri preventive, putem obține reducere a riscului de erori și a consecințelor lor în prestarea serviciilor medicale.

Obiectiv. Elaborarea recomandărilor sub formă de măsuri sistemice pentru reducerea riscului de erori în furnizarea asistenței medicale.

Material și metode. S-a realizat o sinteză a experienței în domeniul medical și juridic, analizând rapoartele auditurilor interne privind calitatea activității medicale și sursele actuale de literatură.

Rezultate și discuții. Riscul de erori medicale continuă să fie unul dintre principalele riscuri în acordarea asistenței medicale, inclusiv asistența specializată. Literatura medicală a acumulat o mulțime de descrieri, clasificări și cauze ale acestor erori. Cu scopul de a reduce riscul de erori medicale în cadrul instituției medicale, s-au elaborat o serie de recomandări sub forma unor măsuri sistematice planificate. Implementarea acestor măsuri a dus la o îmbunătățire a calității asistenței medicale, a contribuit la prevenirea erorilor medicale, caz în care persoanele care le-au comis pot fi trase la răspundere civilă și penală.

Concluzii. Implementarea recomandărilor generalizate în acest studiu sub forma măsurilor sistematice planificate reduce eficient riscul erorilor medicale, frecvența și gravitatea consecințelor medicale-juridice asociate acestora.

Cuvinte cheie: riscuri medicale, calitatea asistenței medicale, consecințe medico-juridice ale erorilor medicale.

Summary. Systemic Approach to Reduce the Risk of Medical Errors.

Background. Medical errors pose a significant problem. By learning from past mistakes, developing and applying preventive measures, we can reduce the risk of errors and their consequences in the provision of medical services.

Objective of the study. Developing recommendations as systemic measures to reduce the risk of errors in providing medical care.

Material and Methods. A synthesis was made of the experience in the medical and legal field, analyzing reports from internal quality audits of medical activities and relevant literature sources.

Results and discussion. The risk of medical errors continues to be one of the main risks in the provision of medical care, including specialized assistance. The medical literature has accumulated a multitude of descriptions, classifications and causes of these errors. In order to reduce the risk of medical errors within the medical organization, a number of recommendations were developed in the form of planned systematic measures. The implementation of these measures led to an improvement in the quality of medical care, contributed to the prevention of medical errors, in which case the persons who committed them can be held civil and criminal liability.

Conclusion. The implementation of the generalized recommendations in this study, in the form of planned systematic measures, effectively reduces the risk of medical errors, the frequency, and the severity of their medicolegal consequences.

Keywords: medical risks, quality of medical care, medico-legal consequences of medical errors.

Резюме. Системный подход к снижению риска медицинских ошибок.

Введение. Медицинские ошибки представляют собой серьезную проблему. Изучая прошлые ошибки, разрабатывая и применяя превентивные меры, можно снизить риск ошибок и их последствий при оказании медицинской помощи.

Цель. Разработать рекомендации в виде системных мероприятий для снижения риска ошибок при оказании медицинской помощи.

Материал и методы. Обобщен опыт медицинской и юридической деятельности, выполнен анализ отчетов по внутренним аудитам качества медицинской деятельности, а также актуальных литературных источников.

Результаты и их обсуждение. Риск медицинских ошибок, по-прежнему, остается одним из основных рисков при оказании медицинской помощи, в том числе специализированной. Медицинская литература накопила большой массив описаний, вариантов классификаций и причин этих ошибок. С целью снижения риска медицинских ошибок в медицинской организации был разработан ряд рекомендаций в форме плановых систематических мероприятий. Выполнение указанных мероприятий повысило качество медицинской помощи, способствовало предупреждению медицинских ошибок, при которых совершившие их лица подлежат привлечению к гражданско-правовой и уголовной ответственности.

Выводы. Выполнение обобщенных в исследовании рекомендаций в форме плановых систематических мероприятий эффективно снижают риск медицинских ошибок, частоту и тяжесть связанных с ними последствий для пациентов, персонала, репутации медицинской организации, обеспечивает требуемый уровень качества противотуберкулезной помощи.

Ключевые слова: медицинские риски, качество медицинской помощи, медико-правовые последствия медицинских ошибок.

Introducere.

Pornind de la experiența internațională, se poate concluziona că aproximativ jumătate din cazurile de vătămare a sănătății pacienților sunt evitabile și sunt legate de erori medicale, nu de proceduri și măsuri în care efectele secundare sunt cunoscute în prealabil [4, 9].

Învățând din greșelile comise, dezvoltând și aplicând măsuri de prevenire, se poate aspira la reducerea riscului de erori în prestarea asistenței medicale. În acest sens este important ca profesioniștii din domeniul sănătății să activeze în comun pentru a reduce riscul de eroare medicală și a asigura cea mai bună îngrijire posibilă pentru pacienți.

În acest sens, ar trebui să se țină cont de faptul, că cauzele eficacității joase a programelor de asigurare a securității nu constau doar în dificultățile tehnice ale dezvoltării, implementării și evaluării măsurilor corespunzătoare, ci și în aspectele culturale, sociale și psihologice legate de această problemă [16].

Obiectiv.

Elaborarea recomandărilor sub formă de măsuri sistemice pentru reducerea riscului de erori în acordarea asistenței medicale.

Material și metode.

Se generalizează experiența activităților medicale și juridice, se analizează rapoartele privind auditurile interne ale calității activităților medicale pentru perioada 2020-2022, precum și sursele relevante de literatură selectate din bazele de date internaționale de citare PubMed, Google Scholar, Web of Science și eLIBRARY.

Rezultate și discuții.

În comunitatea medicală modernă, riscul de eroare medicală este încă o realitate cu care se confruntă fiecare profesionist de sănătate. Cu toate că tehnologia avansată și cunoștințele medicale au dus la progrese

semnificative în tratamentul bolilor, eroarea umană poate încă să conducă la rezultate nefavorabile.

Conform cercetărilor multor autori, erorile de diagnostic sunt întâlnite la aproximativ 1 din 3-4 pacienți ambulatorii. În țările dezvoltate, erorile de diagnostic și tratament afectează 6-7% dintre pacienți. În Statele Unite, numărul anual al victimelor terapiei medicamentoase greșite sau nereușite depășește de câteva ori numărul celor decedați în urma accidentelor rutiere, iar efectele adverse grave ale medicamentelor sunt înregistrate anual la 2,1 milioane de oameni [13].

Erorile medicale pot varia de la greșeli de prescripție la intervenții chirurgicale greșite, și chiar diagnosticarea greșită. Astfel de erori pot avea efecte serioase asupra sănătății pacienților și pot provoca daune ireversibile, inclusiv decesul. Ele pot fi cauzate de multe aspecte, inclusiv stresul, epuizarea, lipsa de formare adecvată sau a resurselor, sau doar simpla neglijență.

A acorda asistență medicală de calitate nu înseamnă doar tratarea eficientă a bolilor, ci și reducerea la minimum a erorilor medicale. Sistemele de sănătate din întreaga lume depun eforturi constante pentru a îmbunătăți procedurile și formarea personalului pentru a minimiza riscul de eroare medicală. Acestea includ implementarea de protocoale de siguranță securitate stricte, îmbunătățirea comunicării între profesioniștii de sănătate și oferirea de formare continuă pentru a asigura că lucrătorii medicali sunt la curent cu cele mai recente informații și tehnici.

Totuși, este important de reținut că eroarea umană este inevitabilă. Chiar și în cele mai bune sisteme, pot apărea greșeli. Este esențial să învățăm din aceste greșeli și să îmbunătățim continuu sistemul de sănătate pentru a preveni repetarea lor.

Literatura medicală a acumulat și continuă să acumuleze o cantitate mare de descrieri, clasificări și cauze ale acestor erori. Și dacă în literatura autohtonă

nă publicațiile despre erorile medicale sunt puține, în literatura străină doar în anul 2003, pe baza analizei publicațiilor din 4000 de reviste medicale din țările de frunte ale tuturor continentelor, au fost publicate 6146 de articole, inclusiv 2677 despre erorile medicale în diagnostic și 3469 despre tratament [17].

Asistența medicală nu ar trebui să provoace vătămare niciunei persoane și totuși: acoperirea nesigură a asistenței medicale este una dintre cele 10 principale cauze de deces și invaliditate în întreaga lume; diagnosticarea inexactă sau întârziată este una dintre cele mai comune cauze de vătămare a pacienților, de care suferă milioane de oameni; 6-17% din toate evenimentele adverse asociate asistenței medicale din spitale sunt rezultatul erorilor de diagnostic; din fiecare 100 de pacienți internați, 7-10 pacienți se infectează cu infecții nosocomiale; vătămarile cauzate pacienților ca rezultat al unor evenimente nedorite pot fi prevenite în aproape 50% dintre cazuri! [11].

Înțelegerea și studierea acestor informații este esențială pentru îmbunătățirea calității îngrijirilor medicale și pentru prevenirea repetării acestor erori. „Erorile sunt costuri inevitabile și triste ale activității medicale, iar erorile sunt întotdeauna rele. Singurul rezultat optim care rezultă din tragedia erorilor medicale este că, prin dialectica lucrurilor, ele învață și ajută la prevenirea lor.” [11].

Există multe tipuri de erori medicale. Unele dintre cele mai comune includ erorile de diagnostic, erorile de tratament, inclusiv de medicație și erorile legate de proceduri, echipamente sau sisteme de asistență medicală. Acestea pot fi cauzate de o varietate de factori, cum ar fi neglijența, lipsa de cunoștințe, stresul și oboseala, precum și probleme cu sistemele sau procedurile în vigoare.

Clasificările erorilor medicale sunt numeroase și se bazează pe o varietate de criterii. De exemplu, ele pot fi clasificate în funcție de severitate, de tipul de eroare, de locul în care a avut loc eroarea sau de cauza acesteia. Această clasificare ajută la înțelegerea modelelor și tendințelor în erorile medicale și la dezvoltarea de strategii pentru prevenirea acestora.

Cauzele erorilor medicale sunt, de asemenea, diverse și complexe. În multe cazuri, acestea nu sunt rezultatul unei singure greșeli, ci al unui lanț de evenimente sau circumstanțe. Acestea pot include o varietate de factori, cum ar fi probleme cu comunicarea, lipsa de formare sau supraveghere, probleme cu echipamentul sau cu sistemul de sănătate în general.

Prin studierea acestor descrieri, clasificări și cauze, profesioniștii din domeniul sănătății pot învăța cum să prevină și să gestioneze erorile medicale. Aceasta poate duce la îmbunătățirea siguranței pacienților și a calității îngrijirii medicale în general. Este,

prin urmare, esențial să continuăm să studiem și să învățăm din aceste erori pentru a ne îmbunătăți practica și a reduce riscul de erori viitoare.

Potrivit legislației Republicii Moldova, o eroare medicală este definită ca „activitatea sau inactivitatea conștientă a prestatorului de servicii de sănătate, soldată cu moartea sau dauna cauzată sănătății pacientului din imprudență, neglijență sau lipsă de profesionalism” [3].

Această definiție poate fi interpretată, că eroarea de bună-credință, cauzată de imperfecțiunea științei medicale și a metodelor sale, sau din cauza evoluției atipice a unei afecțiuni, nu cade sub incidența acestei noțiuni.

În ceea ce privește insuficiența pregătirii medicului datorate neglijenței și ignoranței medicale, acestea întrunesc condițiile înaintate de legiuitor și cad sub incidența normei juridice expuse mai sus.

Astfel, erorile medicale pot avea consecințe serioase atât pentru pacienți, cât și pentru furnizorii de servicii medicale. Pentru pacienți, acestea pot rezulta în vătămări serioase sau chiar deces. Pentru furnizorii de servicii medicale, acestea pot duce la sancțiuni legale, pierderea licenței de practică, acțiuni judiciare din partea pacienților și o reputație deteriorată.

Pentru a preveni erorile medicale, este esențial ca furnizorii de servicii medicale să fie bine instruiți, să respecte standardele de practică medicală și să fie conștienți de responsabilitățile lor etice și legale [8]. În plus, sistemul de sănătate în ansamblu trebuie să își asume un rol activ în promovarea siguranței pacienților, prin implementarea de politici și proceduri care să reducă riscul de erori medicale și prin încurajarea unei culturi de siguranță și transparență.

În vederea reducerii riscului de erori medicale în cadrul instituției medicale, au fost elaborate și se implementează o serie de recomandări sub forma unor măsuri planificate sistematice:

Implementarea unui sistem de gestionare a riscurilor este o componentă crucială în reducerea riscului de erori medicale și necesită un efort concentrat și continuu din partea tuturor părților implicate în acordarea asistenței medicale.

Sistemul de gestionare a riscurilor implică identificarea, evaluarea, controlul și monitorizarea riscurilor potențiale asociate cu acordarea asistenței medicale. În cazul erorilor medicale, acesta ar include identificarea tipurilor de erori care se pot produce, evaluarea probabilității și a gravității acestora, punerea în aplicare a măsurilor de prevenire a erorilor și monitorizarea eficacității acestor măsuri.

Există mai multe strategii cheie care pot fi utilizate în cadrul unui sistem de gestionare a riscurilor pentru a reduce riscul de erori medicale. Acestea pot include următoarele: formare și educație continuă pentru personalul medical; dezvoltarea și implementarea de

protocoale și proceduri standardizate; crearea unor sisteme de raportare a erorilor medicale, utilizarea tehnologiei noi, cum ar fi sistemele electronice; evaluarea continuă performanței sistemului de sănătate.

Prin utilizarea acestor strategii în cadrul unui sistem de gestionare a riscurilor, organizațiile de sănătate pot lucra în mod proactiv pentru a reduce riscul de erori medicale și a îmbunătăți siguranța și calitatea asistenței medicale pe care o acordă.

Controlul intern al calității asistenței medicale este un alt element esențial în reducerea riscului de erori medicale și implică monitorizarea și evaluarea continuă a standardelor de îngrijire pentru a asigura că acestea sunt în conformitate cu liniile directoare acceptate și cu cele mai bune practici.

Există mai multe componente cheie ale controlului intern al calității în contextul medical, inclusiv: audituri clinice; revizuirea incidentelor sau a erorilor medicale; evaluarea divergențelor în diagnostic; evaluarea performanței personalului medical; îmbunătățirea continuă a calității asistenței medicale.

În acest sens, observăm că evaluarea calității asistenței medicale trebuie să se concentreze inclusiv pe identificarea corectă și într-un timp restrâns a bolii, precum și pe identificarea cauzelor subiacente ale acesteia. Atât diagnosticul clinic, cât și diagnosticul anatomopatologic sunt importante în evaluarea calității asistenței medicale, iar o abordare integrată și interdisciplinară poate asigura o evaluare precisă și completă a calității asistenței medicale [5].

Prin monitorizarea și evaluarea constantă a calității îngrijirii, organizațiile de sănătate pot identifica și aborda problemele înainte ca acestea să conducă la erori medicale.

Îmbunătățirea competențelor personalului medical și standardizarea proceselor și a protocoalelor reprezintă două strategii cheie pentru a reduce riscul de erori medicale: îmbunătățirea calificărilor personalului medical și standardizarea proceselor și a protocoalelor bazate pe dovezi științifice și pe cele mai bune practici.

Ambele strategii implică o abordare sistematică și proactivă a îmbunătățirii calității asistenței medicale și a prevenirii erorilor. Prin investirea în instruirea continuă a personalului și prin implementarea de protocoale clare și standardizate, organizațiile de sănătate pot asigura că pacienții profită de cele mai sigure și eficiente îngrijiri posibile.

Utilizarea sistemelor de informații medicale noi (digitalizarea/informatizarea registrelor de sănătate, sisteme de prescripție medicală electronică, sisteme de suport al deciziilor clinice, telemedicină etc.) este o altă strategie cheie pentru reducerea riscului de erori medicale și pot ajuta la îmbunătățirea preciziei, eficienței și coerenței îngrijirilor medicale, prin oferirea unui mijloc de a stoca, accesa și gestiona informațiile despre pacienți.

Cu toate acestea, este important să se țină cont de faptul că sistemele de informații medicale trebuie să fie bine implementate și utilizate corect pentru a-și realiza potențialul. Aceasta implică formarea adecvată a personalului, asigurarea compatibilității cu alte sisteme și respectarea strictă a regulilor de confidențialitate și de securitate a datelor [14].

Implementarea controlului infecțiilor este o altă măsură esențială pentru reducerea riscului de erori medicale. Infecțiile asociate asistenței medicale pot fi un rezultat nedorit și periculos al îngrijirilor medicale și pot fi adesea prevenite printr-o bună practică a controlului infecțiilor.

Controlul infecțiilor implică o serie de practici, inclusiv: igienă de bază, prevenirea infecțiilor nosocomiale, antibioprolaxie, vaccinarea personalului medical, educație și formare a personalului medical. Prin prevenirea infecțiilor nosocomiale, organizațiile de sănătate pot reduce nu numai morbiditatea și mortalitatea, dar și costurile asociate cu tratamentul acestor infecții.

Îmbunătățirea infrastructurii fizice a spitalului este o componentă esențială pentru reducerea erorilor medicale. O iluminare adecvată, un design eficient al spațiului, echipamente moderne și bine întreținute, precum și un sistem de încălzire și ventilație eficient, toate joacă un rol crucial în îmbunătățirea performanței personalului și în asigurarea unui nivel ridicat de îngrijire a pacienților.

Într-o lume în care erorile medicale continuă să fie o problemă majoră, nu ne putem permite să ignorăm contribuția pe care o infrastructură fizică adecvată o poate aduce la îmbunătățirea rezultatelor pacienților și la reducerea erorilor medicale. Prin urmare, este vital să investim în îmbunătățirea infrastructurii fizice a spitalelor noastre, deoarece aceasta este o componentă esențială a unui sistem de sănătate de calitate, eficient și sigur.

Colaborare interdisciplinară pentru reducerea riscului de erori medicale este o strategie esențială pentru reducerea erorilor medicale și implică munca în echipă între diferite specialități medicale și profesii de sănătate pentru a asigura o îngrijire holistică și coordonată a pacienților.

Combinând diverse cunoștințe, abilități și puncte de vedere, folosind o comunicare eficientă, înțelegând rolul unic și important al fiecărui lucrător medical în îngrijirea pacienților, echipele multidisciplinare pot asigura o îngrijire mai bună și mai sigură a pacienților.

Îmbunătățirea competențelor juridice ale personalului medical este de asemenea esențială pentru

a reduce riscul de erori medicale. Personalul medical trebuie să înțeleagă legile și reglementările care guvernează practica lor, precum și drepturile și responsabilitățile lor față de pacienți. Competențele juridice (consimțământul informat, confidențialitatea și protecția datelor, responsabilitatea legală, educație juridică continuă etc.) sunt o componentă esențială a practicii medicale de calitate și a prevenirii erorilor medicale. Prin cunoașterea legilor și a eticii care guvernează practica lor, personalul medical poate proteja nu doar pacienții, dar și pe ei înșiși [9].

Efectuarea muncii de educație sanitară cu pacienții (informarea pacienților despre sănătatea lor și despre modul în care pot fi implicați în îngrijirea lor) poate duce la o mai bună înțelegere a stării lor de sănătate, a tratamentelor de care profită și poate îmbunătăți conformitatea cu planurile de îngrijire.

Prin educație sanitară și prin informarea pacienților, familiei și a îngrijitorilor, lucrătorii în domeniul sănătății se poate contribui la reducerea erorilor medicale și la îmbunătățirea generală a îngrijirii pacienților.

Asigurarea sprijinului psihologic și a feedback-ului în timp util pentru participanții la procesul de tratament este, de asemenea, esențială pentru reducerea riscului de erori medicale. Sprijinul psihologic feedback-ul în timp util, training-ul de reziliență, echilibrul între muncă și viața personală sunt instrumente valoroase în reducerea erorilor medicale. Prin promovarea sănătății mintale și a rezilienței în rândul personalului medical, și prin oferirea unui feedback constructiv și în timp util, instituțiile medicale pot îmbunătăți siguranța și eficiența îngrijirii pacienților [8].

Implementarea acestor recomandări sub formă de măsuri sistematice planificate reduce efectiv riscul erorilor medicale, frecvența și severitatea consecințelor asociate pentru pacienți. Totodată, aceste măsuri protejează reputația furnizorului de servicii medicale, înlătură temeuri de tragere la răspundere civilă și/sau penală a acestuia [1, 2].

Concluzii

Erorile medicale rămân o problemă actuală în medicina modernă. Acestea pot varia de la diagnostic incorect la prescrierea greșită a medicamentelor, având consecințe nefavorabile asupra pacienților și ducând la pierderea încrederii în sistemul de sănătate.

Pentru a reduce riscul de erori în acordarea asistenței medicale, este important să se dezvolte și să se aplice măsuri preventive. Implementarea recomandărilor bazate pe rezultatele cercetării sub forma unor măsuri planificate sistematic poate reduce semnificativ riscul de erori medicale, precum și frecvența și gravitatea consecințelor asociate atât pentru pacienți, cât și pentru personalul medical și reputația organi-

zațiilor medicale. Aceasta asigură nivelul necesar de calitate al asistenței medicale.

Este esențial ca instituțiile medicale să adopte strategii proactive pentru prevenirea erorilor. Acestea pot include:

Implementarea unui sistem adecvat de gestionare a calității, care să cuprindă monitorizarea și raportarea incidentelor și a erorilor medicale, precum și analiza cauzelor profunde ale acestora.

Dezvoltarea și aplicarea protocoalelor și ghidurilor bazate pe dovezi științifice pentru practica medicală, care să fie actualizate în mod regulat.

Promovarea unei culturi de siguranță în cadrul organizațiilor medicale, în care angajații să fie încurajați să raporteze incidente și erori fără frică de consecințe negative, iar aceste informații să fie utilizate pentru îmbunătățirea sistemului.

Furnizarea unei formări și educații continue pentru personalul medical, care să se concentreze pe aspectele legate de siguranță și prevenirea erorilor.

Utilizarea tehnologiei și a sistemelor informatice pentru a sprijini practica medicală, cum ar fi sistemele informatizate de prescriere a medicamentelor și de gestionare a datelor pacienților.

Promovarea comunicării eficiente între membrii echipei medicale, precum și între pacienți și medici, pentru a asigura transmiterea corectă și clară a informațiilor relevante.

Evaluarea și revizuirea periodică a practicilor și proceselor medicale pentru identificarea potențialelor vulnerabilități și îmbunătățirea continuă a sistemului de asistență medicală.

Prin implementarea și respectarea măsurilor preventive menționate mai sus, riscul de erori medicale poate fi redus, contribuind la asigurarea unui nivel optim de siguranță și calitate în acordarea asistenței medicale.

Bibliografie

1. Codul Civil al Republicii Moldova. Publicat : 01-03-2019 în Monitorul Oficial Nr. 66-75 art. 132. Republicat în Monitorul Oficial nr. 66-75 din 01.03.2019 art. 132.
2. COD Nr. 985 din 18-04-2002 Codul Penal al Republicii Moldova. Publicat : 14-04-2009 în Monitorul Oficial Nr. 72-74 art. 195. Modificat LP245 din 15.11.18 MO462-466 din 12.12.18 art. 774.
3. Lege Nr. 263 din 27-10-2005 cu privire la drepturile și responsabilitățile pacientului. Publicat : 30-12-2005 în Monitorul Oficial Nr. 176-181 art. 867. Versiune în vigoare din 30.12.18 în baza modificărilor prin LP238 din 08.11.18 MO441-447 din 30.11.18 art. 709.
4. Department of Health. An Organisation with a Memory. Report of an Expert Group on Learning from Adverse Events in the NHS chaired by the Chief Medical Officer. London: The Stationery Office, 2000.

5. PISARENCO Constantin, HAIDARLÎ Ion. *Evaluarea medicală și juridică a divergenței dintre diagnosticul clinic și cel anatomopatologic*. In: Conferința științifică interuniversitară cu participare internațională „Prevenirea și combaterea criminalității – probleme, soluții și perspective”, ediția a V-a, 18 mai 2023 / Legea și Viața, 2023, Nr. 2 (373) ISSN 2587-4365.
6. Pisarenco Constantin, Pisarenco Serghei. *Eroare medicală ca urmare a acțiunilor neglijente sau neprofesioniste*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2022, nr. 3(74), pp. 43-46. ISSN 1857-0011. DOI: 10.52692/1857-0011.2022.3-74.07.
7. Pisarenco Constantin, Pisarenco Serghei. *Medical errors: ethical and legal aspects, ways of prevention*. Revista de Științe ale Sănătății din Moldova, 2022, nr. 3 An.1(29), p. 160. ISSN 2345-1467.
8. Pisarenco Constantin, Pisarenco Serghei. *Prevenirea infracțiunilor legate cu sindromul burnout al lucrătorilor medicali*. In: Omul, criminologia, știința, Ed. Ediția a 2-a, 24 martie 2023, Chișinău. Chișinău: Institutul de științe penale și criminologie aplicată, 2023, Ediția a 2-a, Vol. 1, pp. 569-573.
9. Pisarenco Constantin. *Abordări juridice și educaționale europene în lupta împotriva erorilor medicale*. In: Perspectivele și Problemele Integrării în Spațiul European al Cercetării și Educației, Ed. Partea 1, 3 iunie 2022, Cahul. Cahul, Republica Moldova: Tipografia “Centrografic” SRL, 2022, Vol.9, Partea 1, pp. 115-120.
10. Kohn L.T., Corrigan J.M., Donaldson M.S., editors. *To Err is Human: Building a Safer Health System*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000. PMID: 25077248.
11. *Всемирный день безопасности пациентов. Говорить на языке безопасности пациента. Медицинская помощь не должна причинять вреда никому*. https://krstomat.ucoz.ru/SpeakPatiLang_2.pdf
12. Кассирский И.А. *О врачевании. Проблемы и раздумья*, Москва: Медицина, 1970. 271 с. 5.
13. Лозинский Е.Ю., Шмыкова И.И., Лозинский М.Е. *Ошибки в лекарственной терапии*. Тихоокеанский медицинский журнал, 2006, № 4, с. 41-44.
14. Писаренко К.С., Писаренко С.В. *Возможности и медико-правовые риски применения телекоммуникационных методов в респираторной медицине*. In: Национальный конгресс по болезням органов дыхания, Ed. 30, 27-30 octombrie 2020, Москва. Москва: ДизайнПресс, 2020, Ediția 30, R, p. 114. ISBN 978-5-901450-19-2.
15. Фоменко А.Г. *Системный подход к выявлению причин и условий возникновения неблагоприятных событий при оказании медицинской помощи как основа укрепления безопасности пациентов в здравоохранении*. Медицинские новости, 2011, №12, с. 47-53.
16. Чалдышкина М.В. *Врачебная ошибка: философский, этико-культурный, правовой аспекты проблемы Текст научной статьи по специальности*. Вестник Омского государственного педагогического университета, Гуманитарные исследования, 2020, № 2 (27), с. 51-54.
17. Эльштейн Н.В. *Современный взгляд на врачебные ошибки*. Терапевтический архив, 2005, №8, с. 88-92.

CZU: 368.9.06:614.2

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.32>

SIGURANȚA PACIENTULUI: PROVOCĂRI MODERNE ȘI MĂSURI DE ASIGURARE ÎN DOMENIUL MEDICAL

Mihaela MANEA¹, ftiziopneumolog, m.m.s.p.,
Serghei PISARENCO¹, dr. hab. în șt. med., conf. univ.,
Constantin MARTÎNIUC¹, dr. hab. în șt. med., conf. cercet.,
Constantin PISARENCO², dr. în drept, conf. univ.,
Victoria NICOLAEV¹, ftiziopneumolog

¹IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău

²Universitatea Liberă Internațională din Moldova, Chișinău

e-mail: serghei.pisarenco@gmail.com

Rezumat.

În articol se discută importanța siguranței pacientului în cadrul unei organizații medicale. Prin intermediul unei revizui a literaturii și a interviurilor cu personalul medical, au fost cercetate provocările moderne și măsurile de asigurare a siguranței în domeniul medical, inclusiv cultura siguranței, educația și formarea personalului, utilizarea tehnologiei și participarea activă a pacienților. Rezultatele subliniază faptul că siguranța pacientului necesită o abordare sistemică și eforturi constante din partea tuturor participanților în organizația medicală.

Cuvinte cheie: siguranța pacientului, provocări moderne, măsuri de asigurare, obiective internaționale privind siguranța.

Summary. Patient Safety: Modern Challenges and Means of Ensuring in the Medical Field.

In the article, the importance of patient safety in a medical organization is discussed. Through a literature review and interviews with healthcare workers, modern challenges and safety measures in the medical field have been explored, including safety culture, education and staff training, technology utilization, and active patient participation. The results emphasize that patient safety requires a systemic approach and constant efforts from all participants in the medical organization.

Keywords: patient safety, modern challenges, ensuring measures, international safety goals.

Резюме. Безопасность пациентов: Современные вызовы и средства обеспечения в медицинской сфере.

В статье обсуждается важность безопасности пациента в медицинской организации. Посредством обзора литературы и интервью с медицинскими работниками исследованы современные вызовы и меры обеспечения безопасности в медицинской сфере, включая культуру безопасности, образование и подготовку персонала, использование технологий и активное участие пациентов. Результаты подчеркивают, что безопасность пациента требует системного подхода и постоянных усилий со стороны всех участников медицинской организации.

Ключевые слова: безопасность пациента, современные вызовы, меры обеспечения, международные цели по безопасности.

Introducere.

Peisajul global al sănătății se schimbă, iar sistemele de sănătate funcționează în condiții tot mai complexe. Noile tipuri de tratamente, tehnologii și modele de îngrijire pot fi promițătoare din punct de vedere al capacităților lor terapeutice, dar ele pot deveni și surse de noi amenințări pentru prestarea sigură a îngrijirilor. Siguranța pacientului este un principiu fundamental al sănătății și este în prezent recunoscută ca o problemă gravă și în creștere a sănătății publice la nivel global. În ciuda realizărilor inovatoare în unele domenii ale sănătății, eforturile globale depuse în ultimii 15 ani pentru a reduce povara prejudiciului adus pacienților nu au schimbat situația în mod semnificativ.

Ca și până acum, în prestarea serviciilor de îngrijire a sănătății, există un anumit grad de pericol (risc)

la care este expus pacientul. Între 7 și 10% dintre pacienți sunt expuși riscului de efecte negative în tratamentul din spital, iar între 7,4 și 14% dintre aceștia pot muri [13].

WHO¹ definește un eveniment legat de siguranța pacientului ca fiind „un eveniment care a avut loc (sau s-ar fi putut produce) și a produs un prejudiciu involuntar unui pacient, printr-un act voluntar sau prin omisiune, și nu a fost datorat problemei medicale de bază a pacientului” [9].

Siguranța pacientului înseamnă absența răului prevenibil care ar putea fi cauzat pacientului în cursul furnizării de servicii medicale și sanitare, inclusiv reducerea riscului de prejudiciu nejustificat asociat cu serviciile medicale și sanitare la un minim acceptabil. Prin minim acceptabil, se înțelege un nivel colectiv al

cunoştinţelor existente, volumul resurselor disponibile şi contextul în care sunt furnizate serviciile medicale şi sanitare, comparativ cu riscul de a nu trata sau de a trata prin alte metode.

Înţelegerea corectă a managementului riscului clinic, susţinut în mod activ de către toţi actorii implicaţi în actul medical, ar aduce performanţe în managementul medical şi, implicit, ar ridica reputaţia lucrătorilor medicali [10].

Scopul acestui studiu este de a explora şi a discuta elementele cheie care asigură siguranţa pacientului în organizaţia medicală şi de a propune măsuri pentru îmbunătăţirea practicilor curente.

Material şi metode.

Pentru a atinge acest scop, am realizat studierea surselor şi a literaturii selectate în bazele de citare ştiinţifică PubMed, Google Scholar, Web of Science, eLibrary privind siguranţa pacienţilor, precum şi am intervievat lucrători medicali de diferite niveluri – de la asistente medicale până la medici şi administratori.

Rezultate şi discuţi.

Siguranţa pacientului reprezintă o prioritate absolută în domeniul medical, iar implementarea unor strategii şi măsuri adecvate este crucială pentru prevenirea accidentelor şi a prejudiciilor asupra pacienţilor. Totuşi, erorile medicale pot apărea în ciuda măsurilor de siguranţă, iar înţelegerea şi identificarea cauzelor acestor erori este esenţială pentru îmbunătăţirea sistemului medical şi prevenirea situaţiilor similare în viitor.

Există o serie de practici şi factori de risc care reprezintă principala ameninţare la adresa siguranţei pacienţilor şi conduc la o creştere semnificativă a mărimii prejudiciului cauzat prin furnizarea nesigură a îngrijirii medicale. De exemplu:

Erorile în administrarea medicamentelor sunt principala cauză a prejudiciului şi a daunelor evitabile în sistemul de sănătate: pierderile asociate cu erorile în administrarea medicamentelor sunt estimate la 42 de miliarde de dolari SUA anual [1].

Infecţiile nosocomiale, este problema cu care se confruntă 7 pacienţi din 100 în spitalele din ţările cu venituri ridicate şi 10 pacienţi din 100 în ţările cu venituri scăzute şi medii [4].

Nerespectarea regulilor de siguranţă în furnizarea asistenţei chirurgicale este cauza complicaţiilor la aproape 25% din pacienţi. Anual, aproape 7 milioane de pacienţi din departamentele chirurgicale suferă de complicaţii grave, dintre care 1 milion mor în timpul sau imediat după operaţie [10].

Un număr mare de oameni se confruntă cu erori de diagnostic în timpul vieţii. La aproximativ 5% dintre pacienţii adulţi din ambulatoriu se stabilesc erori

de diagnostic, care au consecinţe grave în mai mult de jumătate din cazuri [7].

În asistenţa medicală de ambulatoriu, erorile de diagnostic sunt întâlnite la aproximativ 5% dintre pacienţii adulţi, peste 50% dintre aceste erori având consecinţe grave.

Erorile în utilizarea metodelor de iradiere includ depăşirea dozei de radiaţii şi efectuarea procedurilor radioterapeutice în afara ţesutului desemnat pentru iradiere [2]. Analiza datelor publicate timp de 30 de ani cu privire la siguranţa terapiei cu radiaţii a relevat că frecvenţa totală a erorilor este de 15 cazuri la 10.000 de cursuri de tratament [5].

Astăzi, lucrătorii din domeniul medical şi coordonatorii sistemului de sănătate sunt conştienţi că siguranţa pacienţilor reprezintă un aspect vital al calităţii asistenţei medicale şi că asigurarea acesteia este o sarcină importantă şi complexă.

Există înţelegerea că o politică clar formulată, capacitatea organizaţională a conducerii, datele care permit îmbunătăţirea indicatorilor de siguranţă, personalul medical calificat şi participarea eficientă a pacienţilor şi familiilor acestora în procesul de prestare a serviciilor – toate acestea sunt necesare pentru a asigura o îmbunătăţire durabilă şi semnificativă a siguranţei serviciilor medicale şi sanitare.

În prezent, WHO a dezvoltat şase obiective şi strategii internaţionale privind siguranţa pacientului, care sunt adoptate de toate organizaţiile de acreditare în domeniul sănătăţii: identificarea corectă a pacienţilor; asigurarea unei comunicări eficiente între lucrătorii medicali; utilizarea în siguranţă a medicamentelor cu risc ridicat; verificarea corectă a zonei de intervenţie chirurgicală; reducerea riscului de infecţii nosocomiale prin igiena mâinilor; reducerea riscului de leziuni datorate căderilor.

În anul 2006, Joint Commission International a dezvoltat Obiectivele internaţionale privind siguranţa pacientului (IPSG²) [3]:

Obiectivul 1. Identificarea corectă a pacienţilor.

Obiectivul 2. Îmbunătăţirea comunicării eficiente.

Obiectivul 3. Îmbunătăţirea siguranţei medicamentelor de înalt risc.

Obiectivul 4. Asigurarea unei intervenţii chirurgicale sigure.

Obiectivul 5. Reducerea riscului de infecţii asociate îngrijirii medicale.

Obiectivul 6. Reducerea riscului de vătămare a pacientului prin căderi.

Obiectivele internaţionale privind siguranţa pacientului ajută organizaţiile medicale să rezolve cu succes problemele specifice în cele mai dificile domenii ale siguranţei pacientului.

Obiectivul 1. Identificarea corectă a pacienților

Identificarea corectă a pacienților reprezintă prima țință internațională în materie de siguranță a pacientului, afirmată de WHO și alte organizații de sănătate de top, cum ar fi JCAHO³ și ACSQHC⁴.

Identificarea corectă a pacientului are scopul de a elimina erorile asociate cu identificarea incorectă a pacientului și a asigura că fiecare pacient primește îngrijiri medicale adecvate. Pentru acest lucru, este necesară utilizarea a cel puțin doi identificatori ai pacientului atunci când se furnizează servicii medicale. Aceasta poate include numele pacientului, data nașterii, un identificator medical unic sau alți identificatori adecvați.

În cadrul acestui obiectiv, instituțiile medicale trebuie să elaboreze și să implementeze politici și proceduri care asigură identificarea fiabilă a pacienților. Acest lucru poate include utilizarea de brățări de identificare, verificarea documentelor de identitate și confirmarea datelor relevante ale pacientului înainte de începerea tratamentului sau a procedurii.

În cadrul acestui obiectiv, se subliniază, de asemenea, importanța instruirii personalului medical în procedurile corecte de identificare a pacienților, pentru a minimiza probabilitatea erorilor. Aceasta poate include instruirea și evaluarea personalului, precum și realizarea de audituri și feedback pentru a menține standarde înalte de practică.

Este important de subliniat că identificarea corectă a pacienților este un element cheie pentru asigurarea siguranței pacienților și a calității îngrijirilor medicale. Erorile de identificare pot duce la consecințe grave, inclusiv furnizarea unui tratament incorect, efectuarea unor proceduri greșite sau chiar prejudicierea pacientului. Prin urmare, îndeplinirea acestui obiectiv este o parte importantă a îmbunătățirii siguranței pacienților în domeniul sănătății.

Obiectivul 2. Îmbunătățirea comunicării eficiente

Este foarte important ca informațiile despre starea pacientului, tratamentul acestuia și planurile de îngrijire să fie transmise în mod precis și complet între toți lucrătorii medicali implicați în îngrijirea pacientului. Acest lucru ajută la prevenirea erorilor legate de omiterea informațiilor importante sau de neînțelegerea acestora.

Asigurarea transmiterii eficiente a informațiilor între lucrătorii medicali este al doilea obiectiv internațional de siguranță a pacientului, susținut de organizații precum WHO, JCAHO și NICE⁵.

Scopul acestui principiu este de a asigura transferul precis, la timp și complet al informațiilor despre starea pacientului, tratamentul său și planurile de îngrijire către toți lucrătorii medicali implicați în îngri-

jirea pacientului. Acest lucru include toate nivelurile de personal medical, de la medici și asistente medicale până la farmaciști și lucrători sociali.

În cadrul acestui obiectiv, instituțiile medicale trebuie să creeze și să mențină sisteme care facilitează comunicarea eficientă și transferul de informații. Acest lucru poate include utilizarea de înregistrări medicale electronice, protocoale standardizate de transfer, formare în abilități de comunicare și întâlniri de echipă interdisciplinare.

Este important de subliniat că transferul eficient al informațiilor joacă un rol cheie în asigurarea siguranței pacienților. Erorile în transferul de informații pot duce la omisiuni în îngrijire, tratament incorect sau chiar prejudiciu adus pacientului. Prin urmare, implementarea și menținerea sistemelor care asigură un transfer eficient al informațiilor sunt măsuri importante pentru îmbunătățirea siguranței pacienților în sănătate.

În documentele internaționale publicate se subliniază importanța comunicării eficiente în îngrijirea medicală și se propun strategii pentru îmbunătățirea acesteia.

Obiectivul 3. Îmbunătățirea siguranței medicamentelor de înaltă risc

Unele medicamente prezintă un risc mare pentru pacienți dacă sunt utilizate incorect. Acestea pot include medicamente care pot provoca efecte secundare grave, necesită monitorizare atentă sau au un interval terapeutic îngust. Utilizarea în siguranță a acestor medicamente necesită o atenție deosebită pentru protocoalele de dozare, monitorizarea pacienților și instruirea personalului.

Utilizarea în siguranță a medicamentelor cu risc înalt este al treilea obiectiv internațional pentru siguranța pacientului, susținut de organizații precum WHO, JCAHO, ISMP⁶ și ESCP⁷.

Scopul acestui principiu este de a asigura utilizarea în siguranță a medicamentelor cu risc înalt care pot provoca efecte secundare grave, necesită monitorizare atentă sau au un interval terapeutic îngust. Erorile în utilizarea acestor medicamente pot duce la rezultate grave și potențial fatale pentru pacienți.

Instituțiile medicale ar trebui să dezvolte și să implementeze protocoale și proceduri pentru utilizarea în siguranță a acestor medicamente. Acest lucru poate include protocoale de dozare standardizate, sisteme de monitorizare a pacienților pentru a detecta efectele secundare, instruirea personalului în utilizarea și manipularea corectă a acestor medicamente, precum și sisteme de raportare pentru a identifica și a remedia erorile.

Este important de notat că utilizarea în siguranță a medicamentelor cu risc înalt necesită o cultură de siguranță în instituțiile medicale, unde siguranța paci-

entului este o prioritate, iar erorile și incidentele sunt utilizate ca oportunități de învățare și îmbunătățire.

Obiectivul 4. Asigurarea unei intervenții chirurgicale sigure

Importanța acestui obiectiv constă în prevenirea erorilor în care operația este efectuată în locul greșit sau pe pacientul greșit. Acest lucru se realizează prin verificarea locului intervenției în prezența pacientului (dacă este posibil), utilizarea markerilor pe corpul pacientului și confirmarea informațiilor din fișa medicală a pacientului.

Verificarea corectă a locului intervenției chirurgicale este al patrulea obiectiv internațional pentru siguranța pacientului, susținut de WHO, JCAHO, ACS⁸.

Scopul acestui principiu este de a preveni așa-numitele „erori de loc”, în care operația este efectuată în locul greșit, pe pacientul greșit sau chiar se efectuează operația greșită. Deși aceste erori sunt rare, ele pot avea consecințe grave și sunt considerate prevenibile.

În cadrul acestui obiectiv, instituțiile medicale și personalul trebuie să efectueze o verificare și confirmare riguroasă a locului intervenției. Acest lucru include de obicei mai multe niveluri de verificare, inclusiv discuția despre intervenția chirurgicală iminentă cu pacientul (dacă este posibil), marcarea locului intervenției pe corpul pacientului și confirmarea informațiilor utilizând fișa medicală a pacientului și planul de intervenție.

Un exemplu de document internațional care subliniază acest obiectiv este „Manualul de siguranță a pacientului” al JCAHO, care prezintă standarde și proceduri specifice pentru verificarea locului intervenției chirurgicale. De asemenea, WHO a dezvoltat inițiativa „Safe Surgery Saves Lives” [10], care include „Surgical Safety Checklist” [11], ajutând echipele să efectueze o verificare sistematică înainte, în timpul și după operație.

Realizarea eficientă a acestui obiectiv necesită o cultură a siguranței, în care importanța verificării și confirmării riguroase a informațiilor este recunoscută de tot personalul medical.

Obiectivul 5. Reducerea riscului de infecții asociate îngrijirii medicale

Mâinile personalului pot fi principala sursă de răspândire a infecțiilor în spital. Igiena corectă și la timp a mâinilor, inclusiv utilizarea de antiseptice și săpun, poate reduce semnificativ riscul de transmitere a bolilor infecțioase. Acest lucru implică instruirea personalului în metodele corecte de igienă a mâinilor și menținerea unei culturi de siguranță în care respectarea acestor metode este o prioritate.

Reducerea riscului de infecție nosocomială prin igiena mâinilor este un obiectiv internațional impor-

tant pentru siguranța pacientului, susținut de numeroase organizații, inclusiv WHO, JCAHO și CDC.

Mâinile personalului medical pot fi o sursă importantă de răspândire a infecțiilor în spital. Igiena corectă și la timp a mâinilor, inclusiv utilizarea de antiseptice și săpun, poate reduce semnificativ riscul de transmitere a bolilor infecțioase. Acest lucru implică instruirea personalului medical în metodele corecte de igienă a mâinilor și menținerea unei culturi de siguranță în care respectarea acestor metode este o prioritate.

WHO a dezvoltat „WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care” pentru a îmbunătăți practicile de igienă a mâinilor printre personalul medical. Acest document subliniază cât de importantă este igiena mâinilor pentru prevenirea infecțiilor nosocomiale și oferă strategii practice pentru îmbunătățirea conformității cu igiena mâinilor [12].

În mod similar, JCAHO și CDC subliniază importanța igienei mâinilor în liniile lor directoare pentru controlul infecțiilor și standardele de siguranță ale pacienților. Ei recomandă instruirea regulată și evaluarea personalului medical în privința igienei mâinilor, precum și utilizarea auditului și feedback-ului pentru îmbunătățirea practicilor de igienă a mâinilor.

În general, atingerea acestui obiectiv necesită o cultură a siguranței, în care personalul medical înțelege și recunoaște importanța igienei mâinilor pentru prevenirea infecțiilor nosocomiale și se străduiește activ să o respecte.

Obiectivul 6. Reducerea riscului de vătămare a pacientului prin căderi

Căderile în spitale pot duce la leziuni grave, în special la pacienții vârstnici sau vulnerabili. Scopul acestor măsuri de securitate este de a minimiza riscul de cădere prin evaluarea riscului de cădere pentru fiecare pacient, implementarea măsurilor de precauție pentru cei care sunt la risc (de exemplu, utilizarea balustradelor sau supravegherea) și instruirea personalului și a pacienților în măsurile de prevenire a căderilor.

Reducerea riscului de vătămare prin căderi este al șaselea obiectiv internațional pentru siguranța pacientului, susținut de multe organizații, inclusiv WHO, JCAHO și CDC.

Căderile în spitale pot duce la leziuni grave și sunt o sursă importantă de vătămare pentru pacienți. Acestea sunt în mod deosebit de periculoase pentru pacienții vârstnici și vulnerabili, care pot avea un risc mai mare de cădere și de consecințe ale acestora.

Pentru a minimiza riscul de cădere, instituțiile medicale și personalul ar trebui să evalueze riscul de cădere pentru fiecare pacient și să implementeze măsuri de precauție adecvate. Aceasta poate include utilizarea dispozitivelor de susținere, cum ar fi balus-

tradele, asigurarea iluminării adecvate, eliminarea obstacolelor și a condițiilor periculoase și instruirea personalului și a pacienților în măsurile de prevenire a căderilor.

JCAHO are standarde de siguranță ale pacienților care cer spitalelor să aibă un program de prevenire a căderilor. Acest lucru include identificarea pacienților cu risc ridicat de cădere, utilizarea strategiilor pentru a reduce riscul și monitorizare a eficacității acestor strategii.

Atingerea acestui obiectiv necesită o cultură a siguranței, în care personalul medical recunoaște riscul de cădere și lucrează activ pentru a-l reduce.

Este important să subliniem că există mai multe modalități prin care spitalele pot aborda riscul de cădere și încerca să îl reducă:

Evaluarea riscului. În primul rând, este esențial să se evalueze riscul fiecărui pacient de cădere. Există mai multe instrumente și scale care pot fi utilizate pentru a ajuta la acest lucru, cum ar fi Scala Morse pentru căderi, care evaluează factori cum ar fi istoricul recent de cădere, starea mentală și mobilitatea pacientului.

Educația pacienților și a familiei lor. Educația poate fi o componentă cheie a prevenirii căderilor. Acest lucru poate include instruirea pacienților și a membrilor familiei despre riscul de cădere și despre modurile de a-l preveni, cum ar fi utilizarea în mod corespunzător a dispozitivelor de asistență pentru mobilitate și asigurarea că zona de îngrijire este liberă de obstacole.

Măsuri de siguranță fizică. Acestea pot include asigurarea că patul este la o înălțime adecvată, utilizarea balustradelor pentru a preveni căderile, asigurarea că iluminarea este adecvată și că covoarele și alte obiecte potențial periculoase sunt eliminate.

Medicamente. Anumite medicamente pot crește riscul de cădere, deoarece pot afecta echilibrul, coordonarea sau starea de conștiență a pacientului. Prin urmare, este important să se revizuiască medicamentele pacientului și să se modifice regimul de medicamente dacă este necesar, pentru a reduce riscul de cădere.

Exerciții și terapie fizică. Exercițiile de îmbunătățire a forței, echilibrului și coordonării pot ajuta la reducerea riscului de cădere. Pacienții pot beneficia de lucrul cu un terapeut fizic sau un alt profesionist în sănătate pentru a dezvolta un program de exerciții care să le ajute în acest sens.

Acestea sunt doar câteva dintre strategiile care pot fi utilizate pentru a preveni căderile în spitale. Este important ca spitalele să aibă un plan cuprinzător de prevenire a căderilor, care să fie personalizat pentru fiecare pacient și să fie revizuit și actualizat în mod regulat pe măsură ce starea pacientului se schimbă.

Siguranța pacientului depinde de mai mulți factori, inclusiv cultura siguranței în organizație, educația și formarea personalului, utilizarea de liste de verificare și standarde de procedură, utilizarea tehnologiilor, cum ar fi înregistrările medicale electronice, și participarea activă a pacienților în îngrijirea lor. Transparența și comunicarea deschisă cu pacienții sunt esențiale în asigurarea siguranței lor. Ei trebuie să fie informați cu privire la riscurile și procedurile implicate în tratamentul lor, să aibă posibilitatea de a-și exprima opinia și de a participa la luarea deciziilor referitoare la propria lor îngrijire medicală. Organizațiile cu o cultură înaltă de siguranță, unde erorile și incidentele sunt analizate fără a atribui vina, au un nivel mai scăzut de evenimente negative. Educația și formarea personalului, în special în ceea ce privește riscurile și siguranța pacienților, sunt o componentă esențială a îmbunătățirii siguranței pacientului.

Concluzii

Siguranța pacientului este o problemă complexă și multifactorială. Cu toate acestea, îmbunătățirea culturii de siguranță, formarea personalului și utilizarea tehnologiilor pot îmbunătăți semnificativ siguranța pacientului. Este necesar să se stimuleze participarea activă a pacienților în procesul de îngrijire a acestora, deoarece acest lucru poate contribui, de asemenea, la un mediu mai sigur. În cele din urmă, siguranța pacientului necesită o abordare sistemică în care fiecare nivel al organizației medicale participă la procesul continuu de îmbunătățire și formare. În vederea creării unui mediu sigur și eficient pentru îngrijirea pacienților, reducerea riscului de erori medicale și îmbunătățirea calității serviciilor, organizațiile medicale elaborează documente instituționale referitoare la siguranța pacienților (proceduri standard, programe, regulamente, etc.). În procesul de elaborare a acestor documente trebuie luate în considerare feedback-ul și propunerile personalului și pacienților, reflectând nevoile și circumstanțele specifice ale organizației respective.

Bibliografie

1. Aitken M., Gorokhovich L. *Advancing the Responsible Use of Medicines: Applying Levers for Change*. Parsippany (NJ): IMS Institute for Healthcare Informatics; 2012
2. Boadu M., Rehani M.M. *Unintended exposure in radiotherapy: identification of prominent causes*. *Radiother Oncol.*, 2009; 93(3):609-17.
3. International Patient Safety Goals (IPSG). *Joint Commission International (JCI)*. <https://www.jointcommissioninternational.org/standards/international-patient-safety-goals>
4. *Report on the burden of endemic health care-associated infection worldwide*. World Health Organization, 2011.

5. Shafiq J., Barton M., Noble D., Lemer C., Donaldson L.J. *An international review of patient safety measures in radiotherapy practice*. Radiother Oncol., 2009; 92:15-21.
6. *Siguranța pacientului în sistemele de sănătate – cadrul definitoriu*. CNSMF. 27 Ian, 2018.
7. Singh H., Meyer A.N., Thomas E.J. *The frequency of diagnostic errors in outpatient care: estimations from three large observational studies involving US adult populations*. BMJ Qual Saf., 2014;23(9):727–31.
8. Tiron M. *Neglijența medicală sau erori medicale privind siguranța pacientului: Importanța rapoartelor HSIB*. Osbornes Law, 5 Aug 2022.
9. Țurcanu T., Buta G., Clișcovscaia T. *Siguranța pacientului: ce este de făcut în Republica Moldova?* Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. 2018, nr. 1-2(75-76), p. 14.
10. *WHO Guidelines for safe surgery 2009: safe surgery saves lives*. World Health Organization, 2009. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44185>
11. *WHO surgical safety checklist (first edition)*. World Health Organization, 2008. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/70046>
12. *WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care: First Global Patient Safety Challenge Clean Care Is Safer Care*. Geneva: World Health Organization, 2009. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK144035>
13. Карсанов А.М., Хестанов А.К., Туаева И.Б., Давыдова О.И., Саламов А.К. *Безопасность пациентов как целевой показатель современной медицины*. Главный врач Юга России, 2018, №2(60), с. 10-13.

Nota

¹IPSG – International Patient Safety Goals;

²WHO – World Health Organization;

³JCAHO – Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations⁴;

⁴ACSQHC – Australian Commission on Safety and Quality in Health Care;

⁵NICE – National Institute for Health and Care Excellence;

⁶ISMP – Institute for Safe Medication Practices;

⁷ESCP – European Society of Clinical Pharmacy;

⁸ACS – American College of Surgeons Professional Association.

CZU: 616-07

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.33>

DILEME ETICE ÎN DIAGNOSTICUL IMAGISTIC

Nadejda PISARENCO, dr. în șt. med., conf. univ.

IMSP Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie

e-mail: nadejda.pisarenco@gmail.com

Rezumat.

În articol se subliniază importanța diagnosticului imagistic în diagnosticarea și evaluarea bolilor. Se evidențiază faptul că în etapa actuală a diagnosticului imagistic, principiile etice precum echitatea, bunăstarea pacientului, confidențialitatea și consimțământul joacă un rol central. Se atrage atenția asupra faptului că aplicarea acestor principii este însoțită de dileme etice. În acest sens, se face o evaluare morală a acestor dileme, precum și a regulilor de interacțiune adecvată a lucrătorilor medicali cu pacienții. Se concluzionează că, având în vedere dezvoltarea rapidă a tehnologiilor și nevoile pacienților, există necesitatea unei discuții și analize constante a aspectelor etice în diagnosticul imagistic.

Cuvinte cheie: diagnosticul imagistic, principii și dileme etice, evaluare morală, etica medicală.

Summary. Ethical dilemmas in imaging diagnosis.

The article highlights the important role of imaging diagnosis in diagnosing and evaluating diseases. It emphasizes that in the modern stage of imaging diagnosis, ethical principles such as fairness, patient welfare, confidentiality, and consent play a central role. Attention is drawn to the fact that the application of these principles is accompanied by ethical dilemmas. In this sense, an assessment is made of these dilemmas, as well as of the rules of appropriate interaction of medical workers with patients. It is concluded that, considering the rapid development of technologies and patients' needs, there is a need for constant discussion and analysis of ethical issues in imaging diagnosis.

Keywords: imaging diagnosis, radiology, ethical principles and dilemmas, moral assessment, medical ethics.

Резюме. Этические дилеммы в лучевой диагностике.

В статье отмечается важное значение лучевой диагностики для диагностики и оценки заболеваний. Подчеркивается, что на современном этапе в лучевой диагностике центральную роль играют такие этические принципы, как справедливость, благо пациента, конфиденциальность и согласие. Обращается внимание на то, что применение этих принципов сопряжено с этическими дилеммами. В этой связи дается моральная оценка этим дилеммам, а также обсуждаются правила должного взаимодействия медицинских работников с пациентами. Делается вывод, что с учетом быстрого развития технологий и потребностей пациентов, существует необходимость в постоянном обсуждении и анализе этических вопросов в лучевой диагностике.

Ключевые слова: лучевая диагностика, этические принципы и дилеммы, моральная оценка, медицинская этика.

Introducere.

Diagnosticul imagistic este un element important al medicinei clinice și una dintre cele mai rapid dezvoltate ramuri ale sistemului de sănătate modern. De la crearea și aplicarea sa în medicină la începutul secolului al XX-lea, diagnosticul imagistic a parcurs un drum lung de dezvoltare.

Metodele de diagnostic imagistic includ, dar nu se limitează la proceduri precum radiografia, tomografia digitală, tomografia computerizată, imagistica prin rezonanță magnetică, ecografia, tomografia prin emisie de pozitroni, radiologia intervențională și altele. Aceste metode furnizează specialiștilor din domeniul medical informații valoroase care pot ajuta la stabilirea unui diagnostic, planificarea tratamentului și monitorizarea progresului pacientului.

Cu toate acestea, alături de aspectele tehnice și științifice, în domeniul diagnosticului imagistic apar și o serie de probleme etice legate de protecția paci-

entului împotriva radiațiilor inutile, asigurarea confidențialității datelor medicale și obținerea consimțământului informat pentru astfel de investigații.

Având în vedere cele de mai sus și pe baza necesității unei înțelegeri mai profunde a principiilor și dilemelor etice în diagnosticul imagistic, scopul acestui studiu este formulat.

Scop.

Identificarea și evaluarea principiilor și dilemelor etice în diagnosticul imagistic.

Material și metode.

S-a utilizat o abordare analitică, bazată pe analiza experienței proprii, studiul critic al surselor și literaturii legate de subiectul cercetării, selectate din baze de date de cercetare științifică precum PubMed, Google Scholar, Web of Science, eLibrary. O parte importantă a studiului a constatat în sistematizarea principiilor și dilemelor etice identificate, evaluarea lor morală și

măsurilor de reglementare. Au fost examinate normele care reglementează diagnosticul imagistic, inclusiv protecția drepturilor pacienților și responsabilitatea personalului medical. Toate materialele au fost prelucrate și interpretate luând în considerare relevanța și calitatea acestora.

Rezultate și discuție.

Diagnosticul imagistic este o ramură a medicinei asociată cu utilizarea radiațiilor ionizante și neionizante pentru a detecta modificările structurale și funcționale ale organelor și țesuturilor pentru a diagnostica boli și, în unele cazuri, a planifica tratamentul.

Diagnosticul imagistic aduce în practica profesională a medicilor și în viața pacienților anumite dileme etice legate de utilizarea radiațiilor ionizante, confidențialitatea datelor pacienților, consimțământul informat al pacienților, accesul echitabil la resursele medicale, etc. Toate aceste dileme etice necesită un echilibru între diferitele interese și valori. Este important ca medicii, pacienții și societatea în ansamblu să fie conștienți de ele și să lucreze împreună pentru găsirea soluțiilor potrivite.

Soluționarea dilemelor etice necesită abilități de gândire critică, empatie și raționament etic. Aceasta poate include analiza consecințelor posibile ale diferitelor acțiuni, luând în considerare valorile morale și obligațiile implicate în situație și solicitarea unor sfaturi sau consultări externe, dacă este necesar.

Se acordă o atenție specială utilizării radiațiilor ionizante în diagnosticul imagistic. Cu toate avantajele aduse de utilizarea razelor X în scopuri de diagnostic, metode precum radiografia digitală, tomosinteza digitală și tomografia computerizată implică un anumit risc de expunere la radiații pentru pacient.

Pe de o parte, radiațiile ionizante permit obținerea de imagini detaliate ale structurilor interne ale corpului uman, care sunt importante pentru diagnosticarea și tratamentul multor afecțiuni. Fără aceste tehnologii, medicii ar fi lipsiți de posibilitatea de a detecta multe boli în stadiile incipiente și de a realiza tratamente prompte și eficiente.

Pe de altă parte, expunerea la radiații poate prezenta anumite pericole pentru sănătatea pacienților. Desigur, în timpul procedurilor de diagnostic se utilizează de obicei doze mici de radiații, totuși acestea se pot acumula în organism în cazul unor investigații repetate. În anumite cazuri, dacă doza de radiații depășește limitele de siguranță, pot apărea consecințe negative, inclusiv leziuni tisulare și creșterea riscului de dezvoltare a cancerului.

Acest lucru pune medicii și alți specialiști în domeniul medical în fața unei dileme: pe de o parte, ei doresc să utilizeze toate posibilitățile tehnologiei medicale moderne pentru a oferi cea mai bună îngrijire

pacienților, iar pe de altă parte, își propun să minimizeze orice potențial daună pentru pacienții lor.

Soluționarea acestei dileme necesită adesea un echilibru între beneficiile potențiale și riscuri. Medicii trebuie să aleagă cu atenție procedurile de diagnostic, luând în considerare nu numai nevoile fiecărui pacient în parte, ci și beneficiul global al procedurii în comparație cu riscurile. De asemenea, este important să se asigure că pacienții sunt conștienți de toate riscurile posibile și să poată lua decizii informate în privința sănătății lor.

În ansamblu, problema radiațiilor și riscurile asociate reprezintă o dilemă etică complexă cu care se confruntă domeniul diagnosticului imagistic. Cu toate riscurile posibile, radiațiile ionizante rămân o unealtă importantă în mâinile specialiștilor medicali, permițând diagnosticarea și tratamentul de calitate.

Pentru a minimiza aceste riscuri, comunitatea medicală și reglementatorii trebuie să lucreze la dezvoltarea și implementarea unor principii și standarde clare pentru utilizarea sigură a diagnosticului imagistic. Aceasta poate include crearea de recomandări privind dozarea radiațiilor, dezvoltarea unor metode de investigare mai sigure și desfășurarea de programe de educație pentru specialiștii medicali și pacienți.

Trebuie menționat că transparența și comunicarea deschisă între medici și pacienți sunt de o importanță deosebită. Pacienții au dreptul de a fi informați despre toate riscurile asociate procedurilor propuse, iar medicii trebuie să ofere aceste informații într-o formă clară și accesibilă.

De asemenea, este important să subliniem că, în ciuda riscurilor asociate utilizării radiațiilor ionizante în diagnosticul imagistic, aceste riscuri pot fi gestionate. Prin urmare, prin intermediul unor principii clare, transparenței și educației, putem utiliza aceste importante tehnologii medicale într-un mod care să maximizeze beneficiile și să minimizeze eventualele daune.

Confidențialitatea și protecția datelor pacienților sunt unul dintre principiile de bază ale eticii și profesionalismului medical. Aceasta este deosebit de importantă în domeniul diagnosticului imagistic, unde colectarea, stocarea și transferul imaginilor medicale detaliate și a datelor reprezintă fundamentul practicii clinice.

Confidențialitatea medicală implică angajamentul medicilor și a altor profesioniști din domeniul medical de a nu divulga informații medicale personale ale pacientului fără consimțământul acestuia. Principiul confidențialității este esențial pentru menținerea relațiilor de încredere dintre pacient și medic și pentru protejarea drepturilor pacientului la viața privată.

În același timp, în era tehnologiei digitale și a big data, protejarea confidențialității și a intimității datelor pacienților devine o sarcină tot mai comple-

xă. Diagnosticul imagistic generează volume mari de date, care trebuie să fie păstrate și prelucrate. Aceasta creează riscuri de divulgare, acces neautorizat sau utilizare neadecvată a acestor date.

De exemplu, posibilitatea accesului la imagini și date ale pacientului prin intermediul rețelei reprezintă o amenințare la adresa confidențialității, în cazul în care aceste date sunt interceptate sau utilizate fără consimțământul adecvat. Acest lucru poate duce la utilizarea neautorizată a informațiilor personale și poate provoca daune potențiale pacientului.

Instituțiile medicale și personalul medical trebuie să depună toate eforturile pentru a proteja confidențialitatea datelor pacienților. Acest lucru poate include utilizarea unor sisteme sigure de protecție a datelor, criptare, autentificare în două etape și alte tehnologii de securitate.

De asemenea, este de o importanță critică să se respecte legislația privind protecția datelor și să se urmeze cele mai bune practici în ceea ce privește confidențialitatea și securitatea datelor. Personalul medical trebuie să fie instruit în aspectele fundamentale ale securității datelor și să înțeleagă obligațiile lor referitoare la confidențialitatea informațiilor pacientului.

În ansamblu, protejarea confidențialității și intimității datelor pacienților reprezintă un element cheie al practicii etice în diagnosticul cu raze. Aceasta este importantă nu doar pentru respectarea drepturilor pacienților și menținerea încrederii în relația dintre medic și pacient, ci și ca o obligație impusă de legislație și standardele profesionale.

În același timp, asigurarea confidențialității în lumea digitală modernă reprezintă o provocare complexă. Viteza și volumul transmiterii datelor, utilizarea tehnologiilor de cloud și sistemelor de stocare a datelor, creșterea amenințărilor cibernetice - toate acestea cresc riscurile pentru confidențialitatea datelor pacienților.

Prin urmare, este important să se îmbunătățească și să se actualizeze în mod constant sistemele de securitate și mecanismele de protecție a datelor. Aici pot fi de ajutor noile tehnologii, cum ar fi blockchain și inteligența artificială, care oferă noi modalități de protecție și prelucrare a datelor. De asemenea, este importantă o activitate educativă continuă cu specialiștii medicali pentru a-i conștientiza cu privire la importanța și fundamentalele protecției datelor.

Astfel, problemele privind confidențialitatea și intimitatea datelor pacienților în diagnosticul cu raze rămân o problemă etică și practică importantă. Acestea necesită atenție, formare și îmbunătățire constantă a sistemelor de securitate pentru a asigura protecția adecvată a informațiilor personale ale pacienților și pentru a menține încrederea în comunitatea medicală.

Consimțământul informat al pacientului este un principiu central în etica și dreptul medical. Acesta este angajamentul medicilor și al altor specialiști medicali de a obține consimțământul pacientului pentru procedurile medicale după ce acesta primește informații complete și clare cu privire la procedura planificată, inclusiv riscurile și beneficiile sale potențiale.

În contextul diagnosticului cu raze, importanța consimțământului informat este subliniată în lumina riscurilor potențiale asociate cu expunerea la radiații și cu alte aspecte ale procedurii. Pacienții au dreptul să cunoască și să înțeleagă aceste riscuri, precum și posibilele alternative, înainte de a lua o decizie cu privire la consimțământul pentru procedură.

Cu toate acestea, obținerea consimțământului informat poate întâmpina anumite probleme și provocări. În primul rând, informația medicală este adesea complexă și tehnică, iar aceasta poate fi dificil de înțeles pentru persoanele fără pregătire medicală. Medicii trebuie să fie capabili să explice problemele complexe într-un limbaj accesibil, astfel încât pacienții să poată lua o decizie informată.

În al doilea rând, chiar dacă informația este prezentată într-un mod clar și concis, pacienții pot simți stres sau teamă față de procedură, ceea ce poate afecta capacitatea lor de a lua o decizie informată. Medicii trebuie să fie atenți la starea emoțională a pacientului și să le ofere suficient timp și suport pentru a lua o decizie.

În al treilea rând, consimțământul informat este uneori perceput ca o formalitate sau un proces birocratic, și nu ca un principiu etic important. Cu toate acestea, indiferent de dificultăți, este important să subliniem faptul că consimțământul informat nu este doar semnarea unui formular, ci este un proces de comunicare și respect pentru drepturile pacientului.

În general, consimțământul informat este un element cheie al practicii etice în diagnosticul imagistic. Pentru a-l asigura, lucrătorii medicali trebuie să aibă nu doar cunoștințe medicale detaliate, ci și abilități de comunicare, empatie și înțelegere.

Specialiștii în domeniul medical trebuie să fie atent instruiți în fundamentul consimțământului informat, inclusiv modul de explicare a aspectelor medicale complexe pacienților și modul în care să abordeze întrebările, preocupările și deciziile acestora cu respect și înțelegere.

În același timp, sistemele de sănătate și instituțiile medicale trebuie să susțină o cultură în care consimțământul informat să fie respectat și aplicat. Aceasta poate include dezvoltarea de proceduri și ghiduri clare, asigurarea accesului la consultanță independentă și suport, precum și implementarea mecanismelor de responsabilitate și control.

Consimțământul informat reprezintă un mecanism important pentru protejarea drepturilor pacienților și menținerea încrederii în practica medicală. Este fundamentul respectului reciproc între pacienți și medici și este esențial pentru practică medicală eficientă, sigură și etică. Acest aspect este deosebit de important în domeniul diagnosticului imagistic, unde deciziile medicale importante se iau pe baza procedurilor complexe și tehnice.

Diagnosticul imagistic este o unealtă puternică care permite medicilor să obțină imagini detaliate ale structurilor interne ale corpului uman și să determine cu precizie prezența sau absența afecțiunilor. Cu toate acestea, ca orice intervenție medicală, diagnosticul imagistic prezintă un anumit risc pentru pacient. Acest lucru creează o dilemă etică între dorința de a obține o precizie diagnostică maximă și minimizarea riscului pentru pacient.

Pe de o parte, o precizie diagnostică ridicată are o valoare imensă. Aceasta permite medicilor să determine rapid și eficient cauza unei afecțiuni, să aleagă cea mai potrivită modalitate de tratament și, în ideal, să îmbunătățească prognoza și calitatea vieții pacientului. În unele cazuri, cum ar fi detectarea unei tumori, precizia diagnosticului poate salva viața pacientului.

Pe de altă parte, personalul medical trebuie să ia în considerare și să minimizeze riscurile posibile pentru pacient, inclusiv riscurile asociate cu expunerea la radiații, daunele cauzate de substanțele de contrast, stresul și disconfortul în timpul procedurii, precum și riscul unor rezultate fals-pozitive sau fals-negative.

Această dilemă necesită adesea decizii complexe și un echilibru între beneficiile potențiale și riscurile posibile. În luarea acestor decizii, medicii trebuie să ia în considerare o serie de factori, inclusiv starea generală de sănătate a pacientului, istoricul afecțiunilor sale, metodele alternative de diagnostic și tratament, precum și dorințele și preferințele pacientului însuși.

De asemenea, este important să se asigure că pacientul este complet informat cu privire la toate riscurile și beneficiile procedurii, astfel încât să poată lua o decizie informată. Acest lucru reprezintă fundamentul principiului consimțământului informat și un element cheie al practicii etice.

Astfel, dilema între precizia diagnostică și riscurile pentru pacient este o parte importantă a activității în domeniul diagnosticului imagistic. În procesul luării deciziilor, medicii se bazează pe experiența lor profesională, cercetările științifice și, uneori, pe consultarea colegilor. De asemenea, trebuie să implice pacienții în luarea deciziilor, asigurându-le informații complete și clare despre procedura propusă, beneficiile și riscurile acesteia.

În ciuda tuturor dificultăților, această dilemă subliniază și importanța și valoarea reflecțiilor etice în medicină. Ne amintește că fiecare intervenție medicală are un preț și că sarcina noastră ca profesioniști în domeniul medical nu constă doar în tratarea, ci și în grija pentru bunăstarea pacienților noștri în sensul larg al termenului. Această sarcină devine deosebit de importantă în domeniul diagnosticului imagistic, unde lucrăm cu tehnologii eficiente, dar potențial periculoase.

Evaluarea morală a dilemelor etice în diagnosticul imagistic necesită abordarea lor din perspectiva diferitelor teorii și principii etice. În special, trei abordări principale pot fi utile în analiză: abordarea deontologică, utilitarismul și principiile eticii medicale.

Abordarea deontologică se concentrează pe îndeplinirea datoriilor și comportarea corectă, indiferent de consecințe. Din perspectiva deontologiei, medicii și alți lucrători medicali au datoria de a respecta confidențialitatea pacienților, de a obține consimțământul informat și de a minimiza riscurile pentru pacienți. Aceste datorii decurg din standardele profesionale și codurile etice și trebuie respectate chiar dacă pot dificulta atingerea altor obiective, cum ar fi precizia diagnosticului.

Utilitarismul, pe de altă parte, se concentrează pe atingerea celor mai bune rezultate generale sau "cea mai mare fericire pentru cei mai mulți oameni". Din perspectiva utilitarismului, este important să se ia în considerare toate beneficiile și riscurile potențiale ale diagnosticului imagistic și să se aleagă acțiunile care maximizează beneficiul general. De exemplu, utilizarea radiațiilor ionizante poate fi justificată dacă beneficiile potențiale ale acesteia (cum ar fi un diagnostic precis al unei boli grave) depășesc riscurile potențiale (cum ar fi un risc mic de expunere la radiații).

Principiile eticii medicale, cum ar fi respectul pentru autonomia pacientului, non-maleficența, beneficiul și dreptatea, oferă, de asemenea, ghiduri importante pentru evaluarea dilemelor etice în diagnosticul imagistic. De exemplu, principiul respectului pentru autonomie subliniază importanța consimțământului informat, iar principiul "non-maleficenței" solicită medicilor să minimizeze riscurile pentru pacienți.

În ansamblu, evaluarea morală a dilemelor etice în diagnosticul imagistic necesită echilibrul între aceste diferite abordări și principii. Aceasta trebuie să ia în considerare nu numai beneficiile și riscurile potențiale ale acțiunilor specifice, ci și drepturile și obligațiile medicilor și pacienților și valorile mai largi, cum ar fi respectul pentru autonomia personală, dreptatea și demnitatea pacientului.

În rezolvarea dilemelor etice, este, de asemenea, important să se ia în considerare opiniile și perspectivele tuturor părților implicate, inclusiv pacienți, me-

dici, lucrători medicali, administratori și societatea în ansamblu. Discutarea acestor probleme într-un context larg poate ajuta la găsirea unor soluții comune și la îmbunătățirea practicii diagnosticului imagistic.

Concluzie

Diagnosticul imagistic reprezintă un element important al medicinei clinice și unul dintre cele mai dinamice segmente în domeniul asistenței medicale moderne. De la momentul apariției și utilizării sale în medicină la începutul secolului al XX-lea, diagnosticul imagistic a parcurs un drum lung de dezvoltare.

Metodele de diagnostic imagistic includ, dar nu se limitează la proceduri precum radiografia digitală, tomosinteza digitală, tomografia computerizată, tomografia prin rezonanță magnetică, ecografia, tomografia cu emisie de pozitroni, radiologia intervențională și altele. Aceste metode furnizează specialiștilor în domeniul medical informații valoroase care pot ajuta la stabilirea unui diagnostic, planificarea tratamentului și monitorizarea progresului pacientului.

Cu toate acestea, pe lângă aspectele tehnice și științifice, în domeniul diagnosticului imagistic apar și o serie de aspecte etice legate de protecția pacientului împotriva expunerii inutile la radiații, asigurarea confidențialității datelor medicale, obținerea consimțământului informat pentru efectuarea acestor investigații, etc.

În fața acestor provocări, perspectivele de dezvoltare ale domeniului și modificările necesare în abordarea dilemelor etice devin fundamentale. Având în vedere creșterea utilizării diagnosticului imagistic, aprofundarea înțelegerii riscurilor și beneficiilor acestuia, este de așteptat să continuăm cercetările pentru îmbunătățirea calității, eficienței și siguranței procedurilor, precum și eforturile de soluționare a dilemelor etice, inclusiv cele legate de inovațiile tehnologice în diagnosticul imagistic.

Acest lucru implică dezvoltarea și utilizarea unor noi abordări și strategii care să echilibreze interesele științifice și medicale, siguranța și bunăstarea pacienților, etica profesională și așteptările societale.

În ansamblu, perspectivele de dezvoltare ale domeniului și schimbările necesare în abordările pentru rezolvarea dilemelor etice subliniază importanța continuării eforturilor, inovațiilor și colaborării în domeniul diagnosticului prin radiații. Acest lucru este cheia pentru a asigura o practică medicală eficientă, sigură și etică, care servește interesele științei, societății și, mai presus de toate, pacienților.

Bibliografie

1. American College of Radiology. ACR Code of Ethics. Revised 2020. <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/About-ACR/Code-of-Ethics.pdf>
2. American Medical Association. Code of Medical Ethics. Chicago: AMA; 2021.
3. Arakawa K., Kowada M., Yokota H. *Medical radiation protection and ethics*. Jpn J Radiol. 2015 Mar;33(3):145-50.
4. Casebook on ethical issues in international health research / edited by Richard. II. Wikler, Daniel. III. Saxena, Abha. IV. Capron, Alexander M. V. World Health Organization. ISBN 978 92 4 454772 4
5. Fenton J.E., Gillespie J.E. *Ethical dilemmas in radiology*. Clin Radiol. 2003 Nov;58(11):833-9.
6. Holmes S, Slater R, Thierfelder KM, Stahl CA, Herrmann KH. *Ethical and legal challenges in radiology*. Eur Radiol. 2018 Apr;28(4):1659-1666.
7. Human rights. WHO, 10 December 2022 <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/human-rights-and-health>
8. International Atomic Energy Agency. Ethical and Safety Aspects of Medical Exposure. Vienna: IAEA; 2002.
9. International Commission on Radiological Protection. *Ethical Foundations of the System of Radiological Protection*. ICRP Publication 138. Ann ICRP. 2018 Nov;47(1-2):5-9.
10. International Radiology Ethics Board. International Radiology Ethics Board Code of Ethics. Geneva: IREB; 2021.
11. International Society of Radiographers and Radiological Technologists. ISRTT Code of Ethics. Toronto: ISRTT; 2018.
12. International Society of Radiology. ISR White Paper on Ethical Standards for Radiological Practice. Vienna: ISR; 2018.
13. Schreiber M.H. *Ethical and legal considerations in radiology*. Pediatr Radiol. 2008 Jun;38 Suppl 2: S216-21.
14. Shuman W.P. *Ethical issues in radiology: update and perspectives*. J Am Coll Radiol. 2008 Jan;5(1):9-14.
15. Singh N., Bhalla A.S., Sharma R., Jana M. *Ethical considerations in radiology: an overview and approach to common ethical dilemmas*. Indian J Radiol Imaging. 2017 Oct-Dec;27(4):454-459.
16. The Royal College of Radiologists. Ethical Recommendations for Radiologists. London: The Royal College of Radiologists; 2021.
17. World Health Organization. Ethical Issues in Patient Safety Research: Interpreting Existing Guidance. Geneva: WHO Press; 2013.
18. Казакова В.А., Тюлякова С.А., Шивилев Е.В., Аничкина К.А., Мифтахова А.Л., Юрканова Д.Д. *Правовые основы применения технологий искусственного интеллекта в лучевой диагностике*. Радиология - практика 2023, № 2, С. 63-77.
19. Литвин А.А., Коренев С.В., Князева Е.Г. *Возможности блокчейн-технологий в медицине (обзор)*. Возможности блокчейн-технологии в медицине 2019, том 11, №4, с. 191-199.
20. Международные этические руководящие принципы для исследований в области здоровья с участием людей. Подготовлено Советом международных научно-медицинских организаций (СМНМО) в со-

- трудничестве с Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). Женева, 2016 <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2019/01/3027-CIOMS-EthicalGuide>
21. Международные этические руководящие принципы для исследований в области здоровья с участием людей, четвертое издание. Женева. Совет международных научно-медицинских организаций (СМНМО): 2016 <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2019/01/3027-CIOMS-EthicalGuidelinesRussianLayout2019-1.pdf>
22. Московский стандарт лучевой диагностики. Раздел 1. Требования к отделениям лучевой диагностики / под ред. С. П. Морозова / Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». Вып. 99. Москва: ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», 2021. 124 с.
23. Тюрин И.Е. *Лучевая диагностика в Российской Федерации в 2016 г.* Вестник рентгенологии и радиологии. 2017;98(4):219-226.

CZU: 614.21:616-082

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.34>

INSTRUMENTE DE IMPLEMENTARE A MANAGEMENTULUI CALITĂȚII ÎN INSTITUȚIILE SPITALICEȘTI

Fiodor GREJDEAN, dr. hab. în șt. med., prof. univ.,**Rodica SCUTELNIC**, doctorand,**Victoria VOLOCEAI**, dr. în șt. med., asist. univ.

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: fiodor.grejdean@usmf.md

Rezumat.

În acest articol se descrie calitatea serviciilor medicale care provoacă multă confuzie în lumea contemporană. Calitatea asistenței medicale se măsoară prin satisfacția clienților, în funcție de specificul serviciilor medicale oferite. Lucrarea analizează tipurile de criterii folosite în măsurarea calității în instituțiile spitalicești: criterii de structură, criterii de proces și criterii de rezultat. Toate aceste criterii sunt utilizate pentru a măsura calitatea asistenței medicale.

Cuvinte cheie: calitate, management, criterii, instrumente.

Summary. Instruments for implementing quality management in hospital institutions.

This article describes the quality of medical services that cause a lot of confusion in contemporary world. The quality of medical care is measured by customer satisfaction, depending on the specifics of the medical services offered. The paper analyzes the types of criteria used in measuring quality in hospital institutions: structure criteria, process criteria and result criteria. All these criteria are used to measure the quality of healthcare.

Keywords: quality, management, criteria, tools.

Резюме. Инструменты для внедрения менеджмента качеством в больничных учреждениях.

В этой статье описывается качество медицинских услуг, которые вызывают много путаницы в современном мире. Качество медпомощи измеряется удовлетворенности клиентов, в зависимости от особенности оказанных медицинских услуг. В работе проводится анализ типов критериев: критерии структуры, критерии процесса и критерии результата. Все перечисленные критерии используются для измерения качества в здравоохранения.

Ключевые слова: качество, управление, критерии, инструменты.

Introducere.

Organizația Mondială a Sănătății definește Calitatea ca fiind „caracteristica unui proces sau serviciu care determină nivelul de excelență”: Calitatea înseamnă asigurarea unei practici bune, dar și introducerea unor proceduri și tehnici noi, concomitent cu reducerea costului și creșterea productivității în vederea satisfacerii pacientului.

Comisia Unită pentru Acreditarea Organizațiilor de Îngrijire a Sănătății din Statele Unite, a identificat nouă componente ale calității îngrijirii. Ei cer fiecărei organizații de îngrijire a sănătății să definească calitatea folosind aceste componente și ținând seama de perspectivele clienților organizației.

Aceste instrumente sunt enumerate mai jos:

Dimensiunile Calității Îngrijirii Asistenței Medicale Spitalicești conform Comisiei Unite

Accesibilitatea îngrijirii: Ușurința cu care pacienții pot obține îngrijirea de care au nevoie, atunci când au nevoie.

Specificitatea îngrijirii. Gradul până la care se asigură îngrijirea corectă, dată de starea curentă a activității.

Continuitatea îngrijirii: Gradul până la care îngrijirea pe care o necesită pacienții este coordonată între practicieni și între organizații în timp.

Eficacitatea îngrijirii: Gradul până la care îngrijirea este abordată într-o manieră corectă, fără erori, în funcție de starea curentă a activității.

Efectivitatea îngrijirii: Gradul până la care un serviciu are potențialul să satisfacă nevoile pentru care este folosit.

Eficiența îngrijirii: Gradul până la care îngrijirea primită are efectul dorit cu un minimum de efort, cheltuieli sau risipă.

Orientarea spre pacient: Gradul până la care pacienții (și familiile lor) în procesul de luare a deciziilor privind problemele ce țin de sănătatea lor și de gradul în care ei sunt satisfăcuți de îngrijirea lor.

Siguranța mediului de îngrijire: Gradul până la care mediul este lipsit de hazard sau pericol.

Orarul îngrijirii: Gradul până la care îngrijirea este acordată pacienților atunci când este necesară.

Managementul calității serviciului spitalicesc

Managementul calității *serviciului spitalicesc* presupune, existența unei structuri organizatorice adecvate (posturi specifice managementului calității), care să permită punerea în practică a sistemului de management al calității în I.M.S.P Spitalicească.

Managementul calității *serviciului spitalicesc* reprezintă „ansamblul activităților funcției generale de manager, care determină politica în domeniul calității, obiectivele și responsabilitățile și care, se implementează în cadrul sistemului calității prin mijloace cum ar fi planificarea calității, controlul calității, asigurarea calității și îmbunătățirea calității”.

Managementul calității *serviciului spitalicesc* include următoarele componente:

- Planificarea calității;
- Controlul calității;
- Asigurarea calității;

Sistemul de management al calității *serviciului spitalicesc* reprezintă, în accepțiunea SR-ISO „un ansamblu de procese și resurse pentru implementarea managementului calității”. El presupune:

- politică orientată spre client;
- structură organizatorică adecvată;
- documentație suficientă;

un sistem informațional care să permită detectarea disfuncționalităților.

Calitatea serviciilor spitalicești de sănătate depinde atât de oameni, cât și de sistemele și tehnicile existente la un moment dat în sectorul spitalicesc.

Atunci când se apreciază calitatea asistenței medicale spitalicești se folosește conceptul de asigurare a calității. Ea este definită ca „un proces de conducere a unui program continuu de evaluare a calității asistenței medicale spitalicești cu scopul principal de a obține îmbunătățirea continuă a calității”.

Evaluarea calității asistenței medicale spitalicești duce la:

- îmbunătățirea planificării strategice într-o organizație;
- îmbunătățirea eficienței operațiunilor manageriale;
- îmbunătățirea rezultatelor clinice.

Specialistul canadian A.Donabedian a definit șase dimensiuni ale calității îngrijirilor de sănătate:

Eficacitatea – capacitatea de a atinge cele mai bune rezultate în îmbunătățirea stării de sănătate prin intermediul celor mai bune îngrijiri;

Eficiența – capacitatea de a ajunge la cele mai bune rezultate în ceea ce privește starea de sănătate, prin intermediul celor mai bune îngrijiri, dar cu costuri cât mai scăzute.

Optimizarea – realizarea unui echilibru între costurile îngrijirilor de sănătate și efectele obținute în

urma acestor îngrijiri, înțelegând prin aceasta beneficiul adus de îngrijirile de sănătate sau valoarea monetară a îmbunătățirii stării de sănătate;

Accesibilitatea – alinierea serviciilor de sănătate la dorințele, nevoile și așteptările populației.

Legitimitatea – acordarea îngrijirilor de sănătate în conformitate cu principiile sociale exprimate prin norme, valori, legi și reglementări;

Echitatea – acordarea îngrijirilor de sănătate fiecărui membru al societății în funcție de nevoile sale, spre deosebire de egalitatea care se referă la furnizarea uniformă (egală) de servicii tuturor membrilor societății; egalitatea poate fi un deziderat care poate fi inutil, sau nu se poate realiza, sau poate duce la inechitate.

Principiile managementului calității serviciilor medicale spitalicești:

- deplasarea de la măsurarea competenței practicianului către măsurarea rezultatelor îngrijirii pacientului;
- utilizarea mai redusă a raționamentului implicit și o mai mare atenție pentru standardele explicite (ghiduri de practică);
- mai mică izolare organizațională a asigurării calității și eforturi pentru integrarea ei în activitățile de zi cu zi și la toate nivelele de furnizare a îngrijirilor medicale.

Sistemele managementului calității serviciilor medicale spitalicești ISO 9000 – 2000.

Termenii utilizați în acest sistem de management al calității sunt:

Furnizor → organizație → client

Adaptarea termenilor la domeniul medical

Furnizori interni = actorii spitalului, serviciile paramedicale (sterilizare, farmacie, blocul alimentar, ambulanțe), etc.

Furnizori externi = medici corespondenți, medici de familie, partenerii comerciali, etc.

Organizație = instituția medicală (spital, policlinica, etc.)

Client = pacient, beneficiar, utilizator final (om sănătos / bolnav).

Particularități ale managementului serviciilor medicale spitalicești

Un spital de succes are 6 componente esențiale (Melum și Sinioreș):

- conducători vizionari;
 - orientarea către clienți (pacienți);
 - echipe de lucru ale angajaților;
 - implicarea medicilor;
 - folosirea unui model de proces recunoscut; alinierea sistemelor și departamentelor.
- Toate modelele de proces au ca elemente comune:
- sunt procese continue;
 - implică o performanță măsurabilă;

- evaluează performanțele;
- iau măsuri pentru îmbunătățire;
- evaluează rezultatele;
- folosesc munca în echipă;
- furnizează date de încredere care facilitează autoaprecierea.

Structura și organizarea managementului calității serviciului spitalicesc se bazează pe:

componente structurale:

- sprijinul administrației superioare;
- calitatea personalului de conducere;
- programele tradiționale: asigurarea calității, controlul infecțiilor nosocomiale, riscul managerial;
- dezvoltarea și coordonarea politicii interdisciplinare;
- sprijinul pentru fiecare departament.

Staff-ul managementului calității serviciului spitalicesc are următoarele sarcini:

- conduc verificări ale înregistrărilor medicale;
- colectează sistematic date;
- prezintă și analizează date cantitative;
- elaborează rapoarte pentru managerii departamentelor clinice și administrative;
- mențin legătura cu managerii și personalul clinicilor.

Componente organizaționale în serviciul spitalicesc:

- identificarea sistemului și nevoilor de informații curente ale fiecărui departament;
- identificarea zonelor de dublare și suprapunere;
- verificarea îngrijirilor clinice:
 - indicatori bazați pe apreciere;
 - indicatori clinici;
 - controlul focalizat;
 - analizarea sistemului datelor de bază.

Este necesar un sistem de securitate pentru protecția pacienților, personalului și spitalului.

Funcțiile managementului calității serviciului spitalicesc:

1. planificarea (strategică și operațională) a calității;
2. organizarea – stabilirea sistemului calității;
3. coordonarea – comunicarea și instruire;
4. implicarea personalului – atragere, participare, motivare;
5. controlul calității – evaluare, inspecție, supraveghere, verificare, analiză.

Auditul intern – este o examinare sistematică și independentă cu scopul de a determina dacă managementul calității serviciului spitalicesc:

- se conformează planificării, cerințelor standardului și cerințelor sistemului de management al calității serviciului spitalicesc ;
- este implementat și menținut cu eficacitate serviciului spitalicesc.

Evaluarea sistemului de management al calității serviciului spitalicesc se realizează pe baza analizei beneficiilor.

Beneficii:

1. îmbunătățește planificarea strategică;
2. îmbunătățește rezultatele clinice;
3. îmbunătățește eficiența managerială și operațiunile.

Modelele de proces în managementul calității serviciului spitalicesc

Acum după ce avem o privire generală asupra componentelor esențiale ale managementului calității serviciului spitalicesc, vom discuta o componentă esențială, „folosirea modelului de proces recunoscut”. Modelele de proces sunt folosite de echipele de angajați în întregul spital. După ce a fost selectat modelul de proces specific pentru spital, angajații sunt instruiți în folosirea acestuia. Apoi, spitalele de obicei au câteva echipe de angajați care folosesc acest model pentru aria diferitelor probleme.

Criterii medicale de evaluare:

Sunt declarații elaborate, care pot fi folosite pentru aprecierea gradului de adecvare a deciziilor serviciilor spitalicești și rezultatelor îngrijirilor medicale specifice.

Criteriul este un element / atribut prestabilit, care se utilizează în evaluarea calității serviciului spitalicesc și care frecvent este însoțit de o normă explicită sau implicită sau de un standard.

Criteriul este un element descriptiv al performanței și comportamentului furnizorului de servicii spitalicești sau al stării clinice a pacienților și reprezintă o situație satisfăcătoare, pozitivă sau excelentă.

Un criteriu trebuie să fie:

- obiectiv, verificabil și măsurabil (valid, reproductibil, sensibil), să ilustreze în detaliu standardul;
- specific ariei, să ofere o descriere clară a comportamentelor / acțiunilor și a situației / resurselor dorite și obținute;
- relevant măsurătorii pe care vrem să o întreprindem pentru evaluarea nivelului de performanță;
- clar, enunțat în termeni care nu lasă loc interpretărilor;
- realizabil, evitând enunțările nerealiste privind performanța sau rezultatele;
- enunțat de clinicieni care sunt la curent cu ultimele noutăți din domeniu;
- acceptat de toți clinicienii;
- revizuit periodic pentru a oferi exemplul unei practici bune bazată pe cercetările la zi;
- orientat spre toate aspectele statusului pacientului – fiziologic, psihologic și social.

Există 3 tipuri de cercetări de evaluare a serviciului spitalicesc:

Criterii de structură – descriu resursele necesare realizării unui standard și se referă la:

- clădiri, mediu fizic;
- servicii auxiliare (farmacie, laborator, spălătorie, bucătărie etc.);
- echipament;
- personal: număr, instruire, calificare, experiență;
- informații, regulamente în vigoare.

Criterii de proces – descriu activitățile necesare atingerii standardului:

- evaluarea tehnologiilor și procedurilor;
- metode de îngrijire (număr de consultații, vizite, timp);
- metode de educație pentru sănătate a pacienților;
- metode de înregistrare a datelor medicale;
- modul de utilizare a resurselor;
- evaluarea competenței personalului.

Criterii de rezultat – descriu efectul îngrijirilor în termeni referitori la comportament răspuns la tratament, nivel de cunoștințe și starea de sănătate a pacientului:

- rata de supraviețuire;
- rata externării;
- rulaj / pat;
- continuitatea îngrijirilor;
- satisfacția pacient / furnizor servicii.

În mod ideal, criteriile ar trebui să se refere la rezultate, dar având în vedere dificultățile și cheltuielile legate de colectarea datelor referitoare la rezultate este frecvent nevoie să se apeleze la măsurători ale procesului sau ale structurii.

Argumente pentru implementarea sistemului de management al calității în serviciile medicale spitalicești.

Presiunea creșterii cheltuielilor

● costurile îngrijirilor de sănătate cresc incontrollabil;

Presiunea finanțatorilor (plătitorilor)

Plătitorii de asigurări de sănătate – clienții externi vor să cunoască și să gestioneze mai bine ceea ce finanțează.

Presiunea concurenței

● deși sunt constrângeri economice, sectorul privat al serviciilor medicale este în plină dezvoltare;

Presiunea demografică

● populația îmbătrânește;

Acestea solicită costuri de îngrijiri mai mari.

Particularitățile stării de sănătate

● după 1989 sănătatea s-a deteriorat;

● Cresc bolile determinate de poluare și de obiceiurile nesănătoase (alcoolism, fumat, consum de droguri, alimentație dezechilibrată).

● Cresc accidentele, traumatismele și intoxicațiile (otrăviri).

Presiunea mediatizării sănătății

● Mass-media bombardează populația cu știri senzaționale;

● Pacienții revendică informații din domeniul sănătății publice;

Presiunea contextului medico-legal

● medicul este obligat să dea pacientului informațiile clare și potrivite cu riscurile legate de investigații și îngrijirile propuse;

Constrângerile reglementare și necesitatea gestionării riscurilor

● normele și reglementările naționale și europene îngrădesc sistemul de sănătate.

Presiunea decidenților

● decidenții (Casa Națională de Asigurări de Sănătate și Colegiul Medicilor) simt nevoia introducerii sistemului calității pe palierele medico-tehnice și formalizarea lor printr-o recunoaștere externă oficială sub forma unei certificări de terță parte.

Concluzii

Implementarea managementului calității în asistența medicală spitalicească are ca scop de a obține îmbunătățirea continuă a calității acordării asistenței medicale populației.

Calitatea poate fi obținută numai printr-o îmbunătățire continuă a performanței instituției spitalicești și o pregătire adecvată a lucrătorilor.

Într-o lume a competiției și a cererii înalte, calitatea serviciilor medicale reprezintă un punct forte în activitatea IMSP Spitalicească.

Bibliografie

1. Thomson Andrew G.H. *Expectations as determinants of patient satisfaction: concepts, theory and evidence*, International Journal for Quality in health care, vol.7, no.2, 127/141, 1995.
2. Donabedian A. *Evaluating the Quality of medical Care, Health Services Research an anthology*, 1992.
3. Deming W.E. *Out of the Crisis*, Cambridge, MA: MIT Publishing, 1986. Dienemann, J. *Continuous Quality Improvement in Nursing*. Washington, D.C.: American Nurses Publishing, 1992,
4. Donabedian A. *The Criteria and Standards of Quality*. Ann Arbor, MI: Health Administration Press, 1982.
5. Ețco C. *Esența, Conținutul și Caracteristicile Calității Serviciilor Medicale*. Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2010, p 4-7.
6. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. *The Measurement Mandate: On the Road to Performance Improvement in Health Care*. Oakbrook Terrace, IL: JCAHO, 1993.

CZU: 616.127-005.8-089

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.35>

PARTICULARITĂȚI PENTRU FORMAREA CONTINUĂ ÎN PROMOVAREA SĂNĂTĂȚII ASISTENȚILOR MEDICALI

Angela BARONCEA, doctorand.

Fiodor GREJDEAN, dr. hab. în șt. med., prof. univer,

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

e-mail: fiodor.grejdean@usmf.md

Rezumat.

În lucrare se descriu unele particularități privind formarea competențelor prospective în educația pentru sănătate a asistenților medicali, prin care autorul argumentează necesitatea antrenării permanente a populației, mai cu seamă a specialiștilor din domeniul educației, medicinei și învățământului la acțiuni sanitare cu caracter educativ, pentru a promova arta de a fi sănătos și a forma cultura sănătății. În continuare, autorul argumentează rolul important al modului de viață în formarea unui concept echilibrat pozitiv de educație în sănătate la vârsta tină cu scopul de a întări sănătatea în condițiile sociale și ecologice specifice pentru fiecare persoană în parte.

Cuvinte cheie: competențe, educație, formare, fenomene, continuă.

Summary. The aspects of the continuing formation oriented to the education in health of the medical assistants.

In this scientific paper there are described some aspects of the continuing formation of the medical assistants oriented to the education in health which represent a complex and exhaustive human phenomenon that includes more dimensions which interact by participating actively to the formation of the person's personality.

Hereinafter, the author confirms the important role of education for health in the formation and development of a conception and some balanced positive behaviors, starting from the youngest age with the purpose of consolidating the health, the harmonious development and strengthening of the human body as well as the adaptation to the environmental and social conditions.

Keywords: Education, formation, continuing, phenomenon, harmonious, consolidation.

Резюме. Аспекты непрерывного образования, ориентированных на обучения здорового образа жизни медицинских сестер.

В этой научной статье описаны некоторые аспекты непрерывного образования медсестер, ориентированного на обучения здорового образа жизни, которые представляют собой сложную человеческое явление, которые включают в себя дополнительные измерения и взаимодействуют между собой и принимают активное участие в формировании индивидуальности человека. Далее, автор подтверждает важную роль образования в сфере здорового образа жизни, в формировании и развитии концепции о сбалансированном позитивном поведении, начиная с самого младшего возраста с целью укрепления здоровья, гармоничного развития и укрепления человеческого тела, а также адаптации к экологическим и социальным условиям.

Ключевые слова: воспитание, образование, непрерывное явление, гармоничный, консолидации.

Introducere.

Sănătatea reprezintă o valoare, un patrimoniu social, uman, ea nu este o problemă pur medicală, ci angajează responsabilitatea și unirea eforturilor individului a întregii societăți și a specialiștilor din domeniul ocrotirii sănătății.

Este necesară antrenarea sistematică a populației, mai cu seamă a specialiștilor din domeniul educației, medicinei și a învățământului la acțiuni sanitare cu caracter educativ, pentru a promova arta de a fi sănătos și a forma cultura sănătății.

Deteriorarea sănătății oamenilor la nivel local, regional, apoi global - noua problemă a declanșat și a sugerat o mulțime de reacții și de procese ce s-au

conturat treptat sub forma unor direcții de acțiune și proiecte. Una dintre aceste direcții de acțiune o constituie educația pentru sănătate, ca proces de formare și sensibilizare a tinerilor și adulților în scopul participării la abordarea și soluționarea problemelor cu care fiecare individ și omenirea a început să se confrunte.

Concepția *noilor educații*, lansată de UNESCO în 1978, susținută și dezvoltată de savanții contemporani, determină idealul educațional modern, care presupune o sinteză a cunoștințelor integrate despre ora, natură, lume, viață, societate, educație și univers. Conform accepțiunilor savanților din domeniul psihologiei sănătății, educația pentru sănătate poate fi realizată la câteva niveluri:

Educația pentru sănătate care reprezintă o parte componentă a formării profesionale inițiale, ceea ce va ajuta specialiștii medicali cu studii medii de specialitate în organizarea și menținerea sănătății populației și formarea unui mod sănătos de viață la nivel de comunitate.

Educația pentru sănătate ce cuprinde noțiunile teoretice și aspectele practice care trebuie integrate în pregătirea profesională a specialiștilor medicali cu studii medii care ocupă funcții cu caracter predominant educativ, pentru ca prin activitatea lor profesională, să contribuie la includerea efectivă a educației pentru sănătate în formele de instruire și educație la nivelul tuturor treptelor comunității.

Educația pentru sănătate ce înglobează ansamblul teoretic și practic al acțiunilor educative destinate întregii populații. În acest caz, scopul este obținerea unei cooperări eficiente în aplicarea politicilor de promovare a modului sănătos de viață și organizarea condițiilor pro-sănătate [1,2].

Cele menționate, demonstrează eficiența activităților de informare asupra riscurilor și de formare a convingerilor privind schimbarea comportamentului inițial.

Sănătatea privită ca un ideal, o valoare vitală, dar și ca o condiție, o cerință fundamentală a vieții, este o problemă ce preocupă fiecare om și societatea în ansamblul său. La realizarea acesteia concurează o mulțime de factori morali, tehnici, economici, sociali, culturali, psihologici, ereditari, ecologici.

Definiția esențială cu privire la sănătate, care este vehiculată frecvent în literatura de specialitate astăzi, este formulată în felul următor: sănătatea reprezintă o stare de bunăstare generală a individului, care include mai multe dimensiuni - emoțională, intelectuală, fizică, socială și spirituală, fiecare dintre acestea completându-se și interrelaționând pe parcursul vieții. Pentru menținerea unei sănătăți bune, o persoană trebuie să-și examineze și să-și consolideze sistematic competențele și deprinderile sănătoase pentru a se orienta în practicile vizate, în sensul în care i se va asigura nu doar supraviețuirea, adică să trăiască o perioadă lungă de timp, ci și calitatea acesteia, pentru a se bucura de o viață împlinită, armonioasă [2, 6;].

Modul de viață se referă la ansamblul de acțiuni, particularități de manifestare prin care trăim, el include reprezentările, atitudinile, deprinderile, competențele și comportamentele persoanei ce se manifestă constant și se observă în viața cotidiană. În viziunea specialiștilor americani, modul de viață al omului este decisiv în consolidarea sănătății. Șapte din zece acțiuni sunt atribuite unui mod nociv de viață sau a unor comportamente, pe care le incumbă acesta [2, 5;].

Dimensiunile sănătății pot fi influențate de mai mulți factori, pe care îi putem clasifica în factori ai sistemului de ocrotire a sănătății, factori de mediu, factori genetici și factori ce țin de *modul/stilul vieții omului*.

Factorii *modului de viață* sunt în multe privințe factorii cei mai influenți, care determină starea sănătății în ansamblu. De asemenea, ei sunt factorii care pot fi cel mai bine controlați de individ. Modul de viață include conduite ce afectează sau invers ameliorează viața unei persoane.

Conceptul educația pentru sănătate apare și se dezvoltă ca deziderat al noilor educații, constituit ca răspuns la cunoscutul imperativ al lumii contemporane - *deteriorarea sănătății omului*.

Educația pentru sănătate presupune formarea și dezvoltarea în rândul populației, începând de la cea mai fragedă vârstă, a unei concepții și a unor comportamente pozitive, echilibrate în scopul consolidării sănătății, dezvoltării armonioase și fortificării organismului; adaptării lui la condițiile mediului natural și social. În acest context, este necesară sensibilizarea populației, formarea unei opinii de masă, fundamentată științific față de respectarea igienei individuale și colective, față de formarea deprinderilor raționale și sănătoase de alimentație, comportare, muncă și odihnă; valorificare eficientă a timpului liber și a factorilor naturali de călire a organismului; de evitare a factorilor de risc, precum și a dirijării modului de solicitare a asistenței medicale și a variatelor mijloace de investigație și tratament [2; 5;].

În consens cu cele expuse, vom aborda în cercetare educația pentru sănătate la nivelul comunitar, deoarece aceasta reprezintă una dintre principalele căi de promovare a cunoștințelor privind diferite aspecte ale sănătății și direcții optime de formare a atitudinilor și competențelor indispensabile unei conduite responsabile și sănătoase.

După cum am menționat anterior, scopul ES constă în promovarea modului sănătos de viață (MSV) pentru a asigura copiilor, tinerilor și adulților un mod și proces de dezvoltare armonioasă personală și socială de sănătate prin oferirea oportunităților de asimilare, aplicare a cunoștințelor, competențelor, deprinderilor care le vor permite să ducă o viață cu sens, sănătoasă, să se realizeze ca personalitate și membru al societății.

Experiența avansată privind ES confirmă faptul că politicile de promovare a modului sănătos de viață trebuie să fie axate pe îndeplinirea a trei funcții de bază:

- **funcția sanogenă**, care are ca scop informarea individului despre optimizarea sănătății individuale și publice, pentru a atinge idealul de sănătate. Ea se adresează populației, indiferent de vârstă și constituie o parte integrantă a medicinei omului sănătos;

- **funcția preventivă**, ce vizează atingerea obiectivelor primare, secundare și terțiare în ceea ce privește prevenirea îmbolnăvirii;

- **funcția curativă** ce rezidă în tratarea maladiilor umane și orientarea individului spre respectarea unui mod sănătos de viață .

Evident că sistemul ocrotirii sănătății, în statele dezvoltate, este permanent în căutare pentru a elabora și promova strategii și politici eficiente pentru realizarea acestor trei funcții.

În virtutea faptului că analizăm ES în contextul sănătății publice, considerăm necesar să scoatem în evidență importanța celor trei principii de bază ale educației pentru sănătate.

Primul este cel al priorității: cu cât intervenția în cariera sănătății este mai timpurie, cu atât educația pentru sănătate va fi mai eficientă. În momentul de față morbiditatea oamenilor depinde într-o măsură mare de particularitățile conduitei lor, decât de factorii mediului înconjurător. Este extrem de important ca din frageda copilărie în cadrul familiei, al instituțiilor preșcolare și al școlii să li se cultive copiilor o atitudine serioasă și responsabilă față de propria sănătate.

Al doilea principiu specificității și autorității orientează spre conștientizarea faptului că opinia persoanelor cu autoritate legitimă este mai credibilă, mai cu seamă dacă aceștia constituie un exemplu eficient de comportament sanogenic. Anume din aceste considerente medicii, psihologii, pedagogii și, desigur, părinții sunt datori să urmeze un mod sănătos de viață, comportându-se corect în toate ipostazele vieții sale.

Al treilea principiu se referă la *integrarea educației pentru sănătate în obiectivele politicii social-sanitare* a statului. Educația pentru sănătate trebuie să fie strâns legată de condițiile concrete ale societății și să fie în concordanță cu statutul social-economic și cultural al acesteia, precum și cu progresele științifice [6].

Astfel, dezideratele noilor educații includ educația pentru sănătate care poate fi ajustată la educația morală, intelectuală, tehnologică, estetică, psihofizică a personalității umane.

Pornind de la înțelegerea profundă a comportamentelor pro-sănătate, care în ansamblul lor formează modul sănătos de viață, dar și a conștientizării factorilor de risc ce subminează sănătatea individului, după cum am menționat anterior, diverși specialiști [8;] au delimitat un nou domeniu științific - psihologia sănătății. Acesta vizează cultura prevenției bolilor și are drept obiective: promovarea și menținerea sănătății, prevenirea și tratarea bolilor; identificarea cauzelor îmbolnăvirii și corecția conduitei în scopul fortificării sănătății, consolidarea interesului pentru sănătate.

În această ordine de idei, vom elucidă acțiunile individului, ca figura cheie al comunității, pentru

a-și planifica și forma un mod sănătos de viață. Desigur, totul începe de la definirea obiectivelor personale. Definirea obiectivelor personale reprezintă un pas important în formarea conduitei pro- sănătate. Dacă trebuințele și expectațiile nu sunt transformate în obiective specifice, ele pot rămâne doar la etapa inițială de idei, trezind sentimente de frustrare, în loc de urmarea și realizarea planurilor concrete pentru schimbare. Definirea unor obiective realiste, adecvate vârstei, necesităților, dorințelor și disponibilității, asigură oportunitățile pentru realizarea lor și trăirea satisfacției, fapt care contribuie la consolidarea respectului de sine, atât de important pentru orice persoană. Cunoașterea de către asistentul medical al mediului intern a familiilor din comunitatea deservită, care reprezintă figura țintă în activitatea sa de promovare a sănătății, va asigura succesul în definirea obiectivelor specifice de către membrii comunității.

Este important să trezim conștiința populației, convingând-o în faptul că, conform estimărilor OMS, 70% dintre decesurile premature ale adulților sunt cauzate de deprinderile nocive formate încă în adolescență.

Relevante în contextul investigațional pentru formarea/schimbarea atitudinii subiecților, sunt modelele care se bazează pe teoria cognitiv-comportamentală a personalității . Printre ele se atestă și modelul formării convingerilor despre sănătate (Health Belief Model - HBM)

Modelul dat a fost dezvoltat pentru a explica modul de formare a comportamentelor axate pe menținerea sănătății. Conform acestui model, un comportament pro-sănătate se cultivă prin evaluarea de către individ a două componente:

1. Percepția amenințării bolii sau comportamentului de risc, determinată de informațiile pe care persoana o are despre acel comportament sau boală. Am ținut cont de faptul că sănătatea este influențată de trei factori:

- valorile generale privind sănătatea (cunoștințe despre rezistența organismului, structura lui anatomo-fiziologică etc.);
- convingerile privind vulnerabilitatea la o anumită boală (mama/tata este supraponderal și eu pot deveni astfel ș.a.);
- *convingerile despre consecințele bolilor.*

2. Costurile și beneficiile comportamentului. Evaluarea acestora reprezintă un factor important în formarea atitudinii față de comportamentele protectoare și evitarea celor de risc, în luarea deciziei adecvate pentru adoptarea și urmarea unui stil de viață sănătos. Prin urmare, modelul formării convingerilor despre sănătate orientează spre evidențierea unei condiții foarte importante pentru realizarea educației

pro-sănătate, care poate fi definită astfel: necesitatea formării convingerilor despre sănătate la populație, care se află într-o interconexiune strânsă cu aspectul cognitiv și cel emoțional. În consens cu care, dezvoltăm modelul, delimitând încă două condiții: organizarea cunoașterii/inițierea membrilor comunității în dobândirea informației cu privire la sănătatea omului și menținerea ei, inclusiv cultivarea interesului, satisfacției și responsabilității pentru propria sănătate.

Următorul pas în formarea modului sănătos de viață la populație este orientat spre inițierea, apoi consolidarea atitudinilor și comportamentului sănătos, deci rezidă în organizarea/ menținerea acțiunilor, susținerea efortului volitiv depus din partea individului, care reprezintă o altă condiție necesară în realizarea cu succes a educației pentru sănătate.

Este cunoscut faptul că atitudinile îi ghidează pe oameni spre un comportament pozitiv față de sănătate sau, dimpotrivă, spre unul negativ. Comportamentele față de propria sănătate se pot rezuma la 5 tipuri de credințe/atitudini Bandura A. [9], Râșcanu R. [8]:

- valorile generale despre sănătate, incluzând un anumit interes și o anumită grijă pentru sănătate (mă îngrijorează sănătatea mea);
- percepția conform căreia amenințarea sănătății de către cineva sau boală este un fenomen grav (dacă mă îmbolnăvesc de cancer - mor);
- credința în propria vulnerabilitate față de o anumită boală (fumând, mă pot îmbolnăvi de cancer pulmonar);
- credința că anumite măsuri pot fi eficiente pentru a îndepărta cauzele (dacă renunț la fumat, nu mă îmbolnăvesc de cancer pulmonar);
- credința că propriul organism poate reacționa (pot să mă las de fumat).

Spre regret, oamenii își creează destule credințe și raționamente, care îi împiedică să practice un comportament favorabil sănătății.

În această ordine de idei, formulăm următoarea condiție decisivă de educație pro-sănătate: cultivarea și promovarea activă a modului sănătos de viață, care este constituit dintr-un ansamblu de strategii și stiluri pro-sănătate, ce interacționează și formează felul de a fi al omului / modus vivendi.

Analiza *componentelor modului de viață* permite corelarea lor cu strategiile și metodele de cultivare a stilului sănătos de viață în rândurile populației. Stilul de viață include de fapt o strategie de comportare, prin care oamenii își desfășoară variate aspecte ale vieții lor: munca, recrearea, alimentația, soluționarea problemelor și altele. Analiza conceptului și a feno-

menului respectiv ne-a permis să observăm că modul implică mai degrabă o structură complexă decât un eveniment izolat, iar componentele acestuia includ tipologii speciale de comportament, axat pe respectarea unei strategii care poate fi definită ca stil de viață.

Concluzii

Educația pentru sănătate care reprezintă o parte componentă a formării profesionale inițiale, ceea ce va ajuta specialiștii medicali cu studii medii de specialitate în organizarea și menținerea sănătății populației și formarea unui mod sănătos de viață la nivel de comunitate.

Cunoașterea de către asistentul medical al mediului intern a familiilor din comunitatea deservită, care reprezintă figura țintă în activitatea sa de promovare a sănătății, va asigura succesul în definirea obiectivelor specifice de către membrii comunității.

Sănătatea reprezintă o valoare, un patrimoniu social, uman, ea nu este o problemă pur medicală, ci angajează responsabilitatea și unirea eforturilor individului a întregii societăți și a specialiștilor din domeniul ocrotirii sănătății.

Evaluarea costurilor și beneficiilor comportamentale, reprezintă un instrument important în formarea atitudinii față de propria sănătate și evitarea factorilor de risc, în luarea deciziei adecvate pentru adoptarea și urmarea unui stil de viață sănătos.

Bibliografie

1. Văideanu G. *Educația la frontiera dintre milenii*, București: EDP, 1988. 318 p.
2. Bursuc B. *Educație pentru sănătate*. Cluj-Napoca, 2005, p. 6-29.
3. Marks D. F. Myrrey M., Evans B. Willig, C. et. al. *Health Psychology: theory, Research and Practice*. New Delphi: Indian Edition. 2007. 422 p.
4. Gheorguț A. *Evaluare și intervenție psihoeducațională*, Iași: Polirom, 2011. 284 p.
5. Cuznețov L. *Curriculum*. Educația pentru familie. Chișinău: Museum, 2004. 280 p.
6. Abraham P., Nicolaescu D., *Justiția terapeutică*. Arad: Ed. Concordia, 2006. 300 p.
7. Frank K., Murphy R., Nisteanu E. *Pentru un mod de viață mai sănătos*. Chișinău: Corpul Păcii SUA în Republica Moldova, 2001. 298 p.
8. Râșcanu R. *Psihologia sănătății: de la credințe și explicații la sisteme de promovare a ei*. în: *Psihologia la răspântia milenilor* (coord. M. Zlate). Iași: Polirom, 2001. 199-230 p.
9. Bandura A. *Social Foundations of Thought and Action: A Social Cognitive Theory*. Prentice Hall. Englewood Cliffe, New Jersey, 1986. 617 p.
10. Apostol P. *Viitorul*. București: Ed. Enciclopedică, 1977. 373 p.

CZU: 616.24-002.36.65:614.24

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.36>

RECIDIVA TUBERCULOZEI PULMONARE ASOCIATĂ CU BOLI PULMONARE NESPECIFICE – O PROBLEMĂ ACTUALĂ ÎN FTIZIOPNEUMOLOGIE

Elena TUDOR¹, dr. în șt. med., conf. cercet., membru-cor al AȘMM,
Anna MOSCOVICIUC¹, dr. în șt. med., conf. cercet.,
Iurie SIMIONICĂ^{1,2}, dr. în șt. med., conf. cercet.,
Irina ȘINCARENCO², în dr. șt. biol.,
Constantin IAVORSCHI^{1,2}, dr. hab. în șt. med., prof. cercet., acad. AȘMM,
Albina BRUMARU¹, dr. în șt. med., conf. cercet.,
Lidia RÎVNEAC¹, dr. în șt. med., conf. cercet.,
Irina PÎRLOG¹, cercet. șt. stagiar

¹IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldova

²IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: eltudor@yandex.ru

Rezumat.

Analiza literaturii de specialitate demonstrează o creștere a incidenței recidivei tuberculozei pulmonare. În dezvoltarea recidivei tuberculozei pulmonare un rol important aparține comorbidităților, printre care bolile pulmonare nespecifice au o importanță majoră. Asocierea tuberculozei cu boli pulmonare nespecifice determină prezența unui sindrom de agravare reciprocă, caracterizat prin simptome clinice severe.

Cuvinte cheie: recidivă, tuberculoză, boli pulmonare nespecifice.

Summary. Recurrence of pulmonary tuberculosis associated with non-specific lung diseases – a current problem in phthisiopneumology.

The analysis of the specialized literature demonstrates an increase in the incidence of pulmonary tuberculosis recurrence. In the development of relapse of pulmonary tuberculosis an important role belongs to comorbidities, among which non-specific lung diseases are of major importance. The association of tuberculosis with non-specific lung diseases determines the presence of a syndrome of mutual aggravation, characterized by severe clinical symptoms.

Keywords: relapse, tuberculosis, non-specific lung diseases.

Резюме. Рецидив легочного туберкулеза ассоциированного с неспецифическими заболеваниями легких – актуальная проблема фтизиопневмологии.

Анализ специализированной литературы свидетельствует о росте частоты рецидива туберкулеза легких. В развитии рецидива туберкулеза легких важная роль принадлежит сопутствующим заболеваниям, среди которых большое значение имеют неспецифические заболевания легких. Ассоциация туберкулеза с неспецифическими заболеваниями легких определяет наличие синдрома взаимного обострения, характеризующегося выраженной клинической симптоматикой.

Ключевые слова: рецидив, туберкулез, неспецифические заболевания легких.

Introducere.

Problema asocierii tuberculozei cu boli pulmonare nespecifice este relevantă și la etapa actuală. Patologia respiratorie cronică cauzează morbiditate și mortalitate înaltă la nivel mondial. Contribuția tuberculozei pulmonare la etiologia patologiei respiratorii cronice este insuficient elucidată [62].

Scop.

Studierea particularităților evoluției recidivei tuberculozei pulmonare și determinarea impactului ei asupra patologiei pulmonare comorbide.

Material și metode.

S-au analizat și sintetizat datele din literatură care au fost accesate din bazele de date PubMed, Elsevier, Hinari, OMS și alte surse.

Rezultate și discuții.

Tuberculoza continue să rămână o problemă medico-socială importantă, condiționată de nivelul înalt de răspândire a acestei boli infecțioase. Frecvența recidivei tuberculozei este unul din indicatorii importanți de estimare a eficacității de evaluare a asistenței antituberculoase acordate populației [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8].

Organizația Mondială a Sănătății definește caz de recidivă a tuberculozei un caz de îmbolnăvire repetată, constatată de către medic, ca urmare a calificării caz vindecat sau caz încheiat a curei de chimioterapie precedente [7, 8, 9, 10]. Recidiva tuberculozei pulmonare decurge mai grav, frecvent trece într-o evoluție cronică și cu o mortalitate înaltă în comparație cu caz nou de tuberculoză. În structura medicinei contemporane, în special fiziopneumologie, fenomenul de dezvoltare și dimensiunile de răspândire a recidivei de tuberculoză pulmonară constituie unul din indicii ce caracterizează intensitatea situației epidemiologice de tuberculoză. Datele din literatură [11, 12, 13] demonstrează, că recidiva tuberculozei pulmonare continue să fie o problemă majoră în pofida unui progres semnificativ în tratamentul și reabilitarea pacienților cu tuberculoză, caz nou [12, 13, 14, 15, 16]. O pondere sporită printre factorii medicali, care ar contribui la dezvoltarea recidivei tuberculozei revine bolilor asociate [7, 8, 10, 11, 17, 18]. Patologia asociată complică diagnosticarea tuberculozei și adesea duce la depistarea tardivă a tuberculozei. Acest lucru se poate datora faptului, că pacienții deseori asociază agravarea simptomelor cu bolile pulmonare nespecifice existente. Ponderea bolilor asociate în dezvoltarea recidivei de tuberculoză pulmonară este înaltă. Conform datelor unui șir de cercetări, variază în limitele 51-87% [10, 19, 20].

Un loc important în structura patologiei asociate la pacienții cu recidivă a tuberculozei aparține bolilor pulmonare nespecifice [7, 8, 10, 11, 21, 22, 28, 29]. Către bolile pulmonare cronice nespecifice se referă bronșita cronică obstructivă, emfizemul pulmonar, bronșectaziile, astmul bronșic, procesele diseminate pulmonare ș.a. [22, 23, 24, 25, 26, 30, 31]. Bolile pulmonare cronice asociate tuberculozei complică evoluția procesului tuberculos și deseori au o evoluție cronică cu recidive, aducând într-un șir de cazuri spre invaliditate [5, 7, 8, 11, 23, 27, 30, 37]. Se disting două situații cu privire la raportul dintre tuberculoză și bolile pulmonare nespecifice: 1) Pacienți, la care tuberculoza a fost diagnosticată până la boala pulmonară nespecifică și prin urmare boala pulmonară nespecifică s-a dezvoltat pe fondalul tuberculozei; 2) Pacienți, la care tuberculoza s-a dezvoltat pe fondalul bolii pulmonare nespecifice [22, 31, 32, 33]. A. Vilderman și coaut. menționează, că la o treime din pacienți cu boli asociate, tuberculoza s-a dezvoltat pe fondalul bolilor cronice nespecifice existente, însă în 2/3 cazuri bolile pulmonare nespecifice pot fi consecința tuberculozei și sunt condiționate de o evoluție de lungă durată a proceselor specifice în plămâni [33, 34, 35]. Un șir de autori [11, 36] nu exclud posibilitatea dezvoltării paralele a acestor două maladii - tu-

berculoza și bolile pulmonare nespecifice. Pacienții cu boli pulmonare nespecifice sunt în grupa de risc pentru o evoluție nefavorabilă și dezvoltarea recidivei tuberculozei pulmonare. Aceste manifestări sunt condiționate de dereglări a imunității locale a sistemului bronhopulmonar: surfactantul, macrofagii alveolari, imunoglobulinele secretorii [30, 31, 32, 37, 38, 39, 44]. Inițial sub acțiunea aeropolutantelor au loc schimbări structurale consecutive a căilor respiratorii a țesutului pulmonar, se dereglează proprietățile reologice a secretului bronșic [7, 8, 11, 30, 40]. Aceste dereglări duc la restructurarea epiteliului și hiperplazia elementelor de mucogeneză a căilor respiratorii, ceea ce provoacă dereglarea clirensului mucociliar, micșorarea rezistenței nespecifice naturale, creând condiții favorabile pentru adeziune și colonizare a agentului bacterian [11, 41, 42, 43, 44, 45].

Asocierea tuberculozei pulmonare și a bolilor pulmonare nespecifice este larg răspândită [7, 8, 30, 37, 44]. Manifestările locale și sistemice influențează activitatea inflamației tuberculoase, starea homeostazei organismului, eficacitatea tratamentului și a calității vieții [30, 36]. Astfel, bolile pulmonare nespecifice, predispunând către dezvoltarea tuberculozei pulmonare exercită o influență nefastă asupra evoluției ulterioare. Existența inflamației cronice duce la reducerea imunității locale în sistemul bronhopulmonar, creează condiții pentru pătrunderea micobacteriei și dezvoltării inflamației specifice [11, 37, 46, 47, 48]. Acutizările frecvente a bolilor pulmonare nespecifice pot fi semne a unei faze precoce a recidivei a tuberculozei. Acutizarea unei infecții cronice în zona sechelelor posttuberculoase poate provoca recidiva tuberculozei. Bolile pulmonare nespecifice pot cauza accelerarea dezvoltării tuberculozei sau recidivei acestora și provoacă o evoluție nefavorabilă [30, 36, 49]. În procesele asociate se observă rezultate neeficace a tratamentului tuberculozei și contribuie la dezvoltarea recidivei tuberculozei [46, 47]. Recidiva tuberculozei are o evoluție dificilă față de tuberculoza caz nou. Tratamentul este puțin efektiv și pronosticul acestor pacienți este mai puțin favorabil [12, 49, 50].

Actualitatea studierii asocierii tuberculozei cu bolile pulmonare nespecifice se determină prin creșterea răspândirii acestor stări în societate. Acutizările frecvente a bolilor pulmonare nespecifice pot fi semne a unei faze precoce de recidivă a tuberculozei. Prezintă interes studierea frecvenței recidivei tuberculozei în diferite stări semnificative a modificărilor posttuberculoase și asocierii cu bolile pulmonare nespecifice. Acutizarea infecției cronice în zona leziunilor posttuberculoase poate provoca recidiva tuberculozei. Pacienții cu schimbări posttuberculoase în plămâni aparțin grupelor cu risc de dezvoltare a recidivei tuberculozei,

probabilitatea de activare a tuberculozei variază de la 21-50% [12, 51, 52]. Persoanele cu leziuni posttuberculoase pe toată perioada vieții au un risc de dezvoltare a recidivei tuberculozei [12, 19, 51]. Conform datelor lui Z. Ivanova et al. (2006) frecvența recidivei tuberculozei la persoanele cu leziuni posttuberculoase și boli pulmonare nespecifice este de 3 ori mai înaltă în comparație cu persoane fără patologie asociată [49].

Severitatea evoluției recidivei tuberculozei în asociere cu bolile pulmonare nespecifice este condiționată și de prezența altor patologii asociate: alcoolismul cronic, diabetul zaharat, bolile aparatului cardiovascular etc., care conduc și la reducerea calității vieții [43, 45, 49, 53]. În dezvoltarea recidivei tuberculozei pulmonare un rol important îl joacă bolile pulmonare obstructive cronice (BPOC) [11, 30, 41, 42, 43]. Totodată TB și BPOC au factori de risc comuni, cum ar fi fumatul și statutul socioeconomic scăzut [4, 7]. În plus, ambele patologii au o componentă semnificativă de vulnerabilitate genetică, deși se știe puține cu privire la măsura în care aceste trăsături sunt împărtășite. Un studiu populațional, demonstrează, că acești pacienți au un risc crescut de a dezvolta TB activă în comparație cu populația generală. Rezultatele ridică îngrijorarea că povara globală în creștere a BPOC va crește incidența tuberculozei active [67]. Antecedentele raportate de TB a fost asociată cu BPOC, confirmată prin spirometrie, în rândul persoanelor cu vârsta de 40 de ani și peste (ratele de șanse (OR) au variat de la 1,78 la 6.31). Pacienții cu BPOC cu TB în anamneză prezintă simptome mai severe, funcție pulmonară mai slabă și exacerbări mai frecvente în comparație cu subiecții fără antecedente de TB.

Manifestările locale și sistemice ale BPOC influențând asupra evoluției tuberculozei conduc la schimbarea calității vieții a pacientului [43, 55, 56, 57, 58]. Rezultatele studierii CAT-testului au stabilit, că în tuberculoză în 67% cazuri boala are un impact nesemnificativ asupra calității vieții și doar în 33% se atestă o influență moderată asupra calității vieții. În caz de asociere a tuberculozei și BPOC evoluția bolii este mai gravă. Influența moderată și gravă a patologiei date asupra calității vieții a fost determinată în 68% cazuri [55]. Analiza comparativă a particularităților modificărilor calității vieții și estimării sănătății pacienților cu BPOC, TB și BPOC asociată cu TB a demonstrat că pacienții cu tuberculoză au avut indicii calității vieții înalte pe toate scalele chestionarului SF-36. La pacienții cu BPOC, și BPOC asociată cu TB s-a depistat un nivel "Role-Emoțional", condiționat de activitatea fizică generală, starea generală de sănătate, vitalitate, funcționarea funcțională, sănătate psihologică mai jos de medie [57]. Unii autori au demonstrat o relație semnificativă între tuberculoza din

anamneză și bronșiectazie (OR 4,61 cu 95% CI 2,39-8,88), în rândul adulților sănătoși, cu vârsta cuprinsă între 23-86 ani [59].

Concluzii

Prezența proceselor inflamatorii nespecifice în sistemul respirator este un factor de risc pentru evoluția și dezvoltarea recidivei tuberculozei pulmonare. În caz de asociere a tuberculozei cu boli pulmonare nespecifice se observă manifestări clinice pronunțate ale ambelor patologii, ceea ce conduce la o scădere a calității vieții. Tuberculoza în anamneză este un factor de risc important pentru dezvoltarea proceselor inflamatorii nespecifice, iar tuberculoza este, de asemenea, frecventă la pacienții cu procese pulmonare nespecifice. Atât BPOC, cât și tuberculoza reprezintă o problemă majoră de sănătate. Diagnosticul precoce și instituirea unui tratament adecvat al tuberculozei va contribui la reducerea poverii prin BPOC. Un rol important este evitarea factorilor de risc comuni, cum sunt fumatul, alcoolismul cronic, diabetul zaharat pentru a preveni dezvoltarea atât a tuberculozei, cât și a BPOC. Evaluarea calității vieții a pacienților cu tuberculoză asociată cu comorbidități nespecifice ale căilor respiratorii inferioare poate deveni o parte importantă a managementului acestor pacienți pentru menținerea pe termen lung a stării de adaptare socială în societate, menținerea activităților profesionale, reducerea dizabilității și a mortalității.

Articolul este realizat în cadrul proiectului 20.80009.8007.23, „Program de Stat 2020-2023”.

Bibliografie

1. Аллилуев А.С., Филинчук О.В., Шнайдер Е.Е., Голубчиков П.Н., Амичба Д.Э. Факторы риска рецидива туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*, 2020; 98(11): 21-26.
2. Голубев Д.Н., Подгаева В.А., Медвинский И.Д. Тенденции эпидемиологического процесса по туберкулезу и результаты деятельности противотуберкулезной службы на Урале. *Фтизиатрия и пульмонология*, 2011; 1: 59-65.
3. The WHO Global Tuberculosis Report, 2022.
4. Zifodya J.S., Crothers K. *Tuberculosis, Chronic Obstructive Lung Disease, and Lung Cancer: The Holy Upper Lobe Trinity?* Ann Am Thorac Soc., 2022 Apr; 19(4): 540-542.
5. Мохначевская А.И. Клинико-функциональная характеристика сочетанной патологии туберкулеза органов дыхания и хронических неспецифических заболеваний бронхолегочной (ХНЗЛ) системы у детей и подростков. Автореф. диссертации ... кандидата медицинских наук. Москва, 2005.
6. Давлетбаева Н.В., Аталипова И.Н. Рецидивы туберкулеза в Республике Башкортостан. *Туберкулез и болезни легких*. 2015; (7): 34-35.

7. Лушникова А.В., Великая О.В. *Туберкулёз лёгких и ХОБЛ. Современные проблемы науки и образования*, 2013; 6.
8. Ханин А.Л., Кравец С.Л. *Опыт применения комбинированного бронходилататора (олодатерол/тиотропий-респимат) у больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких*. Вестник современной клинической медицины, 2020; 3.
9. Кульчавеня Е.В., Шевченко С.Ю., Холтобин Д.П., Баранчукова А.А. *Рецидивы урогенитального туберкулеза*. Туберкулез и болезни легких. 2020; 98(10): 19-22.
10. Skachkova E.I., Nechaeva O.B., Aref'eva E.V., Iasinetskaia N.V. *Monitoring of tuberculosis recurrences: their causes and precipitating factors*. Probl Tuberk Bolezn Legk., 2008; (8): 16-9.
11. Ханин А.Л., Кравец С.Л. *Хроническая обструктивная болезнь легких и туберкулез: актуальная проблема в реальной практике (обзор литературы)*. Вестник Современной Клинической Медицины, 2017; 10, 6: 60-65.
12. Гусейнов Г.К., Гиреев Т.Г. *Поздние рецидивы у лиц с остаточными туберкулезными изменениями в легких*. Туберкулез и болезни легких, 2016; 94(2): 26-28.
13. Tudor E., Iavorschi C., Brumaru A., Bolotnicova V., Moscovciuc A., Corloteanu A., Kulcițchaia S. *Importanța epidemiologică și clinică a predictorilor medico-sociali și determinanții în dezvoltarea recidivelor de tuberculoză pulmonară la adulți și managementul asistenței medicale*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2021; 3(71): 245-249.
14. Zavala M.J., Becker G.L., Blount R.J. *Interrelationships between tuberculosis and chronic obstructive pulmonary disease*. Curr Opin Pulm Med., 2023, Mar 1; 29(2): 104-111.
15. Yavorsky K., Sincarenco I., Moscovciuc A., Bolotnikova V. *Clinical and epidemiological features of respiratory morbidity in children with latent tuberculosis infection in the Republic of Moldova*. European Respiratory Journal, 2018; 52.
16. Margaritopoulos G.A., Antoniou K.M., Wells A.U. *Comorbidities in interstitial lung diseases*. Eur Respir Rev., 2017, Jan 3; 26(143): 160027.
17. Мишин В.Ю., Жестовских С.Н. *Особенности диагностики рецидивов туберкулеза органов дыхания. Проблемы туберкулеза*, 2005; 5: 39-43.
18. Tudor E., Moscovciuc A., Simionica I., Ciobanu Z., Pisarenco S., Haidarlî I., Iavorschi C., Sain D., Rîvneac L. *Interconexiunea tuberculozei și a bolilor pulmonare nespecifice: actualitatea problemei (sumarul literaturii)*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2020; 68(4): 114-117.
19. Андрианова А.Ю. *Рецидивы туберкулёза органов дыхания у лиц с остаточными посттуберкулёзными изменениями, снятых с учёта посттуберкулёзных учреждений*. Автореферат дис.... канд. мед. наук. Москва, 2012. 32 с.
20. Багишева Н.В., Неганова Ю.А., Неганова Н.А., Мордык А.В., Иванова О.Г., Батищева Т.Л., Безукладова А.С. *Хроническая обструктивная болезнь легких и туберкулез как взаимоотягощающие заболевания*. Туберкулез и болезни легких, 2015; (6): 21-22.
21. Рогожина Н.А., Лямина Е.Л., Рогожин А.Ю. *Рецидивы туберкулеза в Республике Мордовия*. Здоровье и образование в XXI веке, 2009; 2.
22. *Туберкулез и сопутствующие заболевания*. Информационное письмо для врачей. Уфа, 2017. 20 с.
23. Рукусуева О.В. *Причины рецидивов у больных туберкулезом легких в Ивановской области*. Автореферат дис.... канд. мед. наук. Москва, 2010. 130 с.
24. Nikolayan L.T., Beglaryan N.R., Hayrapetyan A.O. *Nonspecific microflora in patients associated with pulmonary multidrug-resistant tuberculosis*. European Respiratory Journal, 2015, 46.
25. Moiseeva M.V., Viktorova I.A., Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Mordyk D.I. *Quality of life for patients with chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary tuberculosis and with a combination of two nosologies*. Lechaschi Vrach, 2019; (11): 60-63.
26. Тудор Е., Брумару А., Московчук А., Корлотяну А., Болотникова В. *Рецидивы туберкулеза легких у лиц пожилого и старческого возраста в Республике Молдова*. XXX Национальный конгресс по болезням органов дыхания, Москва: ДизайнПресс, 2020, 76-77.
27. Алексеева Т.В., Ревякина О.В., Филиппова О.П., Павленок И.В., Петренко Т.И. *Использование результатов ранжирования территорий сибирского и дальневосточного федеральных округов для оценки влияния противотуберкулезных мероприятий на эпидемическую ситуацию*. Туберкулез и болезни легких, 2016; 94(10): 18-24.
28. Сагалбаева Г.Ж., Мордык А.В., Кортусова Л.Н., Евдокименко С.И. *Причины формирования и структура клинических форм туберкулеза ранних и поздних рецидивов заболевания*. Туберкулез и болезни легких, 2015; (5): 163-164.
29. Коломиец В.М., Коваленко А.Л., Петров А.Ю., Павленко Е.П., Таликова Е.В. *Некоторые особенности терапии современного коморбидного туберкулёза*. Антибиотики и Химиотерапия, 2022; 67(11-12): 46-50.
30. Овсянкина Е.С., Рыжова А.П. *Туберкулез у подростков, страдающих неспецифической патологией органов дыхания*. Проблемы туберкулеза, 1991; 3: 43-45.
31. Иванова З.А., Кошечкин В.А., Якушева И.Ю. *Туберкулез легких и хронические болезни органов дыхания*. Вестник РУДН, серия Медицина, 2004; 2: 8-9.
32. Iavorschi C., Alexandru S., Tudor E., Bolotnicova V., Brumaru A., Moscovciuc A., Corloteanu A., Cula E., Șincarenco I. *Tuberculoza și alte afecțiuni ale plămânilor la vârstnici și la bătrâni: datele publicațiilor științifice și ale observațiilor personale*. Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină, 2020; 86(4): 45-51.

33. Вильдерман А.М. *Туберкулез и неспецифическая патология легких*. IX Всесоюзный съезд фтизиатров. Кишинев: Штиинца, 1979: 243-244.
34. Вильдерман А.М. *Течение и исходы сочетанных поражений – активного туберкулеза и хронических неспецифических заболеваний легких*. Проблемы туберкулеза, 1987; 65(3): 19-22.
35. Вильдерман А.М., Доставалова Э.П., Бусыгина Р.Н., Котигер Л.Я. *Хронические неспецифические заболевания легких и туберкулез*. IX Всесоюзный съезд фтизиатров. Кишинев: Штиинца, 1988. 158 с.
36. Дубровская И.И., Багишева Н.В., Мордык А.В., Небесная Е.Ю., Бахшиева Л.И. *Выявление и дифференциальная диагностика туберкулеза у пациентов пульмонологического отделения с внебольничной пневмонией и хронической обструктивной болезнью легких*. Пульмонология, 2020; 30(3): 305-311.
37. Мохначевская А.И., Аксенова В.А., Андреева С.К. *Структура сочетания хронических неспецифических заболеваний легких и туберкулеза органов дыхания у детей и подростков*. Acta Biomedica Scientifica, 2011; 2: 71-74.
38. Мишин В.Ю., Завражнов С.П., Радзевич А.Э., Евстафьев Ю.А., Григорьев Ю.Н., Григорьев Е.Г., Макиева В.Г. *Хроническая обструктивная болезнь у больных туберкулезом легких*. Пульмонология, 2003; (3):92-97.
39. Джумаев Р.Р., Бобоходжаев О.И., Сироджидинова У.Ю. *К вопросу о причинах развития рецидивов туберкулёза лёгких*. Вестник Авиценны, 2015; 4(65): 119-124.
40. Мишин Ю.В., Собкин А.Л., Завражнов С.П. *Пульмоноскитиграфия легких больных туберкулезом с сопутствующей неспецифической инфекцией*. Проблемы туберкулеза, 2006; 12: 29-31.
41. Багишева Н.В., Мордык А.В., Мордык Д.И. *ХОБЛ и туберкулез: существует ли связь?* Медицинский вестник Северного Кавказа, 2019; 1(14): 135-140.
42. Kayongo A., Nyiro B., Siddharthan T., Kirenga B., Checkley W., Lutaakome Joloba M., Ellner J., Salgame P. *Mechanisms of lung damage in tuberculosis: implications for chronic obstructive pulmonary disease*. Front Cell Infect Microbiol., 2023 Jun 21; 13: 1146571.
43. Багишева Н.В., Мордык А.В., Гольяпин В.В., Моисеева М.В., Батищева Т.Л., Ситникова С.В., Ширинская Н.В. *Варианты прогноза эффективности терапии туберкулеза: в фокусе пациенты с хронической обструктивной болезнью легких*. Медицинский альянс, 2023; 11(1): 19-25.
44. Баранчукова А.А., Пушкарева Е.Ю. *Туберкулёз легких и хронические заболевания органов дыхания не туберкулёзной этиологии*. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2011; №2 (78): 241-243.
45. Багишева Н.В., Викторова И.А., Мордык А.В., Моисеева М.В., Голошубина В.В., Филипенко Г.В., Ароян А.Р., Стативка Е.А. *Особенности фармакотерапии артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца у пациентов с туберкулезом легких на фоне хронической обструктивной болезни легких*. Атмосфера. Новости кардиологии, 2021; 3: 29-34.
46. Шмелев Е.И., Куклина Г.М., Якимова М.А., Шмелева Н.М., Пунга В.В. *Туберкулез легких и сопутствующие заболевания респираторной системы*. Пульмонология, 2010; (5): 38-40.
47. Gai X., Allwood B., Sun Y. *Post-tuberculosis lung disease and chronic obstructive pulmonary disease*. Chinese Medical Journal, 2023; 136(16):1923-1928.
48. Creswell J., Raviglione M., Ottmani S., Migliori G.B., Uplekar M., Blanc L., Sotgiu G., Lönnroth K. *Tuberculosis and noncommunicable diseases: neglected links and missed opportunities*. European Respiratory Journal, 2011, 37: 1269-1282.
49. Иванова З.А., Ширманов В.И. Арсентьева Н.В. *Течение хронических заболеваний органов дыхания у лиц, перенесших туберкулез*. Современные проблемы науки и образования, 2006; 3: 95-96.
50. Мохначевская А.И., Аксенова В.А. *Факторы риска заболевания туберкулёзом органов дыхания у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких*. Туберкулез и болезни легких, 2006; 1: 6-9.
51. Гусейнов Г.К., Гиреев Т.Г. *Поздние рецидивы у лиц с остаточными туберкулезными изменениями в легких*. Туберкулез и болезни легких, 2016; 94(2): 26-28.
52. Приймак А.А., Шестерина М.В., Свистунова А.С. *Ранняя диагностика сопутствующих неспецифических заболеваний легких у больных туберкулезом*. Проблемы туберкулеза, 1987; 3: 16-18.
53. Костромцов С.В., Парпиева Н.Н., Мухаммедов К.С., Джурабаева М.Х., Массавилов Ш.Ш., Бабамадова Х.У. *Изучение причин и факторов, способствующих развитию рецидивов туберкулеза органов дыхания*. Туберкулез и болезни легких, 2011; 88(4): 211-212.
54. Новикова С.Н. *Разработка методики оценки качества жизни больных с рецидивами туберкулеза легких*. Сборник трудов XVII Национального конгресса по болезням органов дыхания. Москва, 2007, с. 173.
55. Катичева А.В., Браженко Н.А., Браженко О.Н., Чуйкова А.Г. *Туберкулез органов дыхания и хроническая обструктивная болезнь легких – особенности коморбидного состояния*. Кронос, 2019; 12(39): 12-15.
56. Браженко Н.А., Браженко О.Н., Катичева А.В. *Влияние хронической обструктивной болезни легких на качество жизни больных туберкулезом*. Туберкулез и болезни легких, 2018; 96(7): 66-67.
57. Моисеева М.В., Викторова И.А., Багишева Н.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: 60-63.
58. Катичева А.В., Браженко Н.А., Браженко О.Н., Железняк С.Г., Цыган Н.В. *Туберкулез органов дыхания, ассоциированный с хронической обструк-*

- тивной болезнью легких, - актуальная проблема фтизиатрии. Вестник Российской Военно-медицинской академии, 2020; 22(1): 185-190.
59. Kwak HJ, Moon JY, Choi YW, Kim TH, Sohn JW, Yoon HJ, Shin DH, Park SS, Kim SH. *High prevalence of bronchiectasis in adults: analysis of CT findings in a health screening program.* Tohoku J Exp Med. 2010 Dec;222(4):237-42.
60. Chin AT, Rylance J, Makumbirofa S, Meffert S, Vu T, Clayton J, Mason P, Woodruff P, Metcalfe J. *Chronic lung disease in adult recurrent tuberculosis survivors in Zimbabwe: a cohort study.* Int J Tuberc Lung Dis. 2019 Feb 1;23(2):203-211.
61. Inghammar M, Ekbom A, Engström G, Ljungberg B, Romanus V, Löfdahl CG, Egesten A. *COPD and the risk of tuberculosis--a population-based cohort study.* PLoS One. 2010 Apr 13;5(4):e10138.
62. Sarkar M, Srinivasa, Madabhavi I, Kumar K. *Tuberculosis associated chronic obstructive pulmonary disease.* Clin Respir J. 2017 May;11(3):285-295.

CZU: 612.11:616-002.5-08

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.37>

REAȚII ADVERSE HEMATOLOGICE ȘI DE COAGULABILITATE ÎN UTILIZAREA PREPARATELOR ANTITUBERCULOASE

Nicolae BACINSCHI¹, dr. hab. în șt. med., prof. univer.,

Anna DONICA², m.m.s.p.,

Elena TUDOR², dr. în șt. med., conf. cercet., membru-cor. AȘMM

¹Catedra de Farmacologie și Farmacologie clinică, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

²IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: nicolae.bacinschi@usmf.md

Rezumat.

Tratamentul tuberculozei necesită utilizarea preparatelor antituberculoase pe termen lung cu un risc înalt de reacții adverse. În ultimele decenii, concomitent cu reacțiile adverse frecvente și detaliat studiate (simptomele gastrointestinale, hepatotoxicitate, neurotoxicitate, reacții alergice), sunt descrise dereglări hematologice și de coagulabilitate la administrarea medicamentelor antituberculoase. Manifestările principale ale acestora pot fi: anemia feriprivă, anemia hemolitică, anemia megaloblastică și sideroblastică, trombocitopenia, purpura trombocitopenică, leucopenie, eozinofilie, agranulocitoză, tromboza venoasă profundă, tromboembolia, coagulopatia intravenoasă diseminată etc. Deși aceste reacții adverse sunt rare necesită o atenție deosebită deoarece se pot manifesta mai frecvent în cazul tratamentului intermitent sau întrerupt și prezintă dificultăți de diagnostic.

Cuvinte cheie: reacții adverse hematologice, coagulabilitate, preparate antituberculoase.

Summary. Adverse hematological and coagulability reactions to the use of antituberculosis preparations.

Treatment of tuberculosis requires long-term use of antituberculosis drugs with a high risk of side effects. In recent decades, along with the frequent and detailed side effects (gastrointestinal symptoms, hepatotoxicity, neurotoxicity, allergic reactions), hematological and coagulation disorders have been described when taking antituberculosis drugs. Their main manifestations can be: iron deficiency anemia, hemolytic anemia, megaloblastic and sideroblastic anemia, thrombocytopenia, thrombocytopenic purpura, leukopenia, eosinophilia, agranulocytosis, deep vein thrombosis, thromboembolism, disseminated intravenous coagulopathy, etc. Although these side effects are rare, they require special attention because they can appear more frequently in the case of intermittent or interrupted treatment and present diagnostic difficulties.

Keywords: hematological adverse reactions, coagulability, antituberculosis preparations.

Резюме. Гематологические побочные реакции и свертывающей системы при применении противотуберкулезных препаратов.

Лечение туберкулеза требует длительного применения противотуберкулезных препаратов с высоким риском развития побочных эффектов. В последние десятилетия наряду с известными и детально-изученными побочными эффектами (желудочно-кишечные симптомы, гепатотоксичность, нейротоксичность, аллергические реакции) описаны гематологические и коагуляционные нарушения при приеме противотуберкулезных препаратов. Их основными проявлениями могут быть: железодефицитная анемия, гемолитическая анемия, мегалобластическая и сидеробластическая анемия, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, лейкопения, эозинофилия, агранулоцитоз, тромбоз глубоких вен, тромбоз эмболия, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания и др. Хотя эти побочные эффекты встречаются редко, они требуют особого внимания, поскольку они чаще могут возникать при прерывистом или интермитентном лечении и представляют диагностические трудности.

Ключевые слова: гематологические побочные реакции, свертываемость, противотуберкулезные препараты.

Introducere.

S-a raportat, că tuberculoza, concomitent cu afectarea preponderentă a pulmoilor, poate produce anomalii hematologice, care pot influența diagnosticul, prognosticul și răspunsul la tratament. Tuberculoza (TB) se poate manifesta prin dereglări hematologice și de coagulabilitate. Printre tulburările hematologice se pot constata: afectarea hemopoiezei (anemia fe-

riprivă, anemie macrocitară (folat și B12 deficitară), anemia sideroblastică, anemie hemolitică imună), formulei leucocitare (leucopenie, neutropenie, limfocitopenie, monocitopenie, leucocitoză, neutrofilie, limfocitoză, monocitoză, pancitopenie) și trombocitelor (trombocitoză, trombocitopenie, trombocitopenie imună), precum și unele patologii mult mai rare (purpura Henoch-Schönlein, mielofibroză, limfohis-

tiocitoza hemofagocitară, reacție leucemoidă, sindrom hemofagocitar). Dereglările coagulabilității se pot manifesta prin tromboză venoasă profundă, coagulopatia intravasculară diseminată (CID) și tromboembolism. Tuberculoza activă poate fi asociată cu dezvoltarea anemiei feriprive, cu o incidență între 34% și 94%. Cel mai frecvent se constată o anemie normocromă normocitară urmată de o anemie microcitară, asociată cu gravitate TB. Concomitent s-au raportat cazuri de anemie macrocitară (folat și B12 deficitară) și anemia sideroblastică, cauzate de inflamație, malnutriție, malabsorbție și utilizare excesivă. Anomaliile hematologice ale formei leucocitare se pot manifesta prin: leucopenie, neutropenie, limfocitopenie, monocitopenie, leucocitoză, neutrofilie, limfocitoză, monocitoză și pancitopenie. La pacienții cu TB s-a raportat trombocitoză și trombocitopenie. Trombocitoza a fost considerată un marker al procesului inflamator, asociat cu creșterea vitezei de sedimentare a eritrocitelor, nivelului proteinei C reactive și interleukinei 6 (IL-6). Concomitent IL-6 se consideră responsabilă pentru starea de hipercoagulabilitate, tromboza venoasă profundă și tromboembolism. În literatură a fost descrisă trombocitopenia, mai frecventă al bolnavii cu TB miliară, și trombocitopenia imună, asociată cu hemoragii, posibil, letale. Dezvoltarea coagulării intravasculare poate fi determinată de endo- sau exotoxinele micobacteriene, capabile să inițieze cascada de coagulare, sau de eliberarea proteinelor în circulație în timpul bacteriemiei. Complicațiile tromboembolice la pacienții cu TB pot avea o incidență de la 1,2% până la 2,7%. Mecanismele patogenetice se pot reduce la prezența stazei venoase, leziunilor endoteliale și hipercoagulabilității. Starea de hipercoagulabilitate se consideră rezultatul inflamației cronice cu creșterea nivelului factorului VIII, fibrinogenului și inhibitorului activatorului plasminogenului, precum și reducerea proteinei C și antitrombinei III. Tuberculoza activă se poate complica cu tromboembolism venos (TEV) datorită inflamației cronice, stării de hipercoagulare sau leziunii endoteliale directe [1,7].

Scopul acestui studiu a constat în revizuirea literaturii referitor la incidența, manifestările hematologice la utilizarea preparatelor antituberculoase, mecanismele responsabile de dezvoltarea lor și managementul pacienților cu dereglările hematologice și de coagulabilitate.

Material și metode.

S-a efectuat o selectare pe site-urile PubMed a articolelor care relatează despre reacțiile adverse hematologice și de coagulabilitate la utilizarea preparatelor antituberculoase. În cadrul analizei s-a axat pe evidențierea incidenței, manifestărilor clinice și mecanis-

melor patogentice ale dereglărilor hematologice și de coagulabilitate, induse de preparatele antituberculoase.

Rezultate și discuții.

Tulburările hematologice la utilizarea izoniazidei sunt rare sau foarte rare. Acestea se pot manifesta prin anemie sideroblastică, agranulocitoză și trombocitopenie. S-a raportat, că izoniazida induce anemie sideroblastică prin inhibarea δ -aminolevulinat sintetazei-214. Ansamicinele pot induce diferite dereglări hematologice și ale coagulabilității. Rifampicina (R) poate determina trombocitopenie, leucopenie, anemie hemolitică și CID. Rifapentina (P) poate fi responsabilă de reacții adverse hematologice precum: porfirie acută, anemie aplastică, hemoliză autoimună, agranulocitoză, reacție leucemoidă, leucopenie, trombocitopenie, purpura trombocitopenică trombocitică. Leucopenia a fost efectul advers hematologic raportat pentru rifabutină (Rfb), constatat și la voluntari sub forme ușoare până la severe. Etambutolul (E) a fost implicat în dezvoltarea anemiei hemolitice, agranulocitozei, trombocitopeniei, neutropeniei și eozinofiliei. La utilizarea pirazinamidei (Z) foarte rar s-a constatat trombocitopenie și anemie megaloblastică. La streptomycină (S) s-au relatat date despre anemie hemolitică, leucopenie și purpură trombocitopenică. Amikacina (A) a fost responsabilă de eozinofilie, asociată cu erupții cutanate. La administrarea cicloserinei (Cs) s-a constatat deficit de vitamina B12 și de acid folic, responsabili de dezvoltarea anemiei megaloblastice și anemiei sideroblastice. Utilizarea acidului para-aminosalicilic (PAS) a fost responsabilă de eozinofie, trombocitopenie, agranulocitoză, anemie hemolitică și methemoglobinemie. Fluorochinolonele (levofloxacină (Lfx), moxifloxacină (Mfx)), utilizate în tratamentul TB, au determinat ca reacții adverse hematologice trombocitopenia, pancitopenia, microangiopatia și anemia hemolitică, mai frecvent la administrarea levofloxaciniei. Clofazimina (Cfz) poate include anemia hemolitică, macrocitoză, poikilocitoză, hipocromie, anemie normocitară și normocromă, anizocitoză și reticulocitoză. Cele mai frecvente dereglări hematologice menționate pentru meropenem (Mpm) au fost trombocitopenia, neutropenia și anemia hemolitică. La etionamidă (Eto) și protionamidă (Pro) au fost raportate cazuri rare de agranulocitoză, leucopenie și neutropenie. Oxazolidindionele, în primul rând linezolidul (Lzd), pot fi responsabile de trombocitopenie, anemie, leucopenie, pancitopenie, posibil, datorită efectului supresor reversibil asupra măduvei osoase. Trombocitopenia, cel mai important efect advers al Lzd, are o incidență care variază considerabil, și a fost asociată cu afectarea funcției renale. Mecanismul principal al trombocitopeniei, induse de Lzd, se da-

torează inhibării formării trombocitelor, iar afectarea funcției renale crește trombocitopenia printr-un mecanism farmacocinetic, ce va necesita reducerea dozelor de Lzd. Printre factorii de risc ai trombocitopeniei, indusă de Lzd, s-au menționat tratamentul pe termen lung, afecțiunile cornice ale ficatului și concentrațiile plasmatice mari ale preparatului. Pentru bedacvilină (Bdq) și delamanidă (Dlm) nu au fost raportate reacții adverse hematologice (tab.1) [7].

Rifampicina, concomitent cu reacțiile adverse cunoscute și mecanisme argumentate, prezintă un risc crescut de tromboembolism venos, manifestate prin tromboză venoasă profundă (TVP) și CID. Au fost raportate mai multe cazuri de complicații tromboembolice la utilizarea ansamicinelor. Aceste complicații se pot dezvolta de la câteva ore până la 6 luni după prescrierea rifampicinelor. Raportarea de caz a menționat despre dezvoltarea TVP cu embolie pulmonară la 3 săptămâni după inițierea tratamentului tuberculozei latente cu R. La analiza minuțioasă s-au exclus patologii ce ar putut cauza TEV (procese maligne, boli autoimune, traumatisme, intervenții chirurgicale, imobilizare de durată). Suspendarea R s-a asociat cu regresia TVP, ce a confirmat, că rifampicina a determinat TEV. S-a postulat, că este un process multifactorial, iar ca mecanisme posibile pot fi: dereglarea metabolismului proteinelor procoagulante și anticoa-

gulante; dezvoltarea unui mecanism imunologic. Astfel, la prescrierea ansamicinelor e necesară o analiză minuțioasă a istoricului pacienților cu determinarea parametrilor specifici și monitorizarea coagulabilității, îndeosebi la prezența factorilor de risc [1, 3].

Printre reacțiile adverse rare ale R se enumără anemia hemolitică, și CID. Coagulopatia intravasculară diseminată se consideră o reacție imunoalergică mai frecvent constatată la administrarea intermitentă a preparatului. Manifestările clinice constituie febră, hipotensiune arterială, dureri abdominale și vomă la câteva ore după ingerarea rifampicinei. Printre modificările parametrilor de laborator se pot constata trombocitopenie, prelungirea timpului de protrombină și timpului de tromboplastină parțial activat, hipofibrinogenemie și creșterea D-dimerilor. Astfel, CID este o reacție adversă rară, dar care necesită atenție la utilizarea R [3,10].

Ansamicinele (R, Rfb, P) pot fi responsabile de reacții adverse dependente de doză (hepatotoxicitate, anorexie, greață, colorarea în galben a urinei, lacrimilor, salivei etc.) și independente de doză (insuficiența renală acută, urticarie, trombocitopenie, hemoliză, tromboembolism etc.). Coagulopatiile se pot manifesta de la trombocitopenie ușoară până la CID datorită unuor mrcanisme complexe și multifactoriale. S-a raportat, că coagulopatia indusă de R este asociată cu

Tabelul 1.

Reacțiile adverse hematologice la utilizarea preparatelor antituberculoase

Preparatul antituberculos	Reacțiile adverse hematologice
Rifampicina (R)	Trombocitopenia, purpura trombocitopenică, leucopenia, agranulocitoza, CID, anemia hemolitică
Isoniazida (H)	Aplasia eritrocitelor, anemia sideroblastică, agranulocitoza, trombocitopenia
Ethambutolul (E)	Anemia hemolitică, neutropenia, eozinofilia, agranulocitoza, trombocitopenia
Pyrazinamida (Z)	Trombocitopenia, anemia megaloblastică și sideroblastică
Rifapentina (P)	Porfirie acută, anemia aplastică, anemia autoimună, agranulocitoza, reacția leucemoidă, leucopenia, trombocitopenia, purpura trombocitopenică
Rifabutina (Rfb)	Leucopenia
Cicloserina (Cs)	Anemia B12 și folic deficitară, anemia megaloblastică și sideroblastică
Acidul para-aminosalicylic (PAS)	Agranulocitoza, trombocitopenia, anemia hemolitică, methemoglobinemia
Streptomycină (S)	Eozinofilia, leucopenia, purpura trombocitopenică
Amikacina (Am)	Simdromul DRESS (pruritul medicamentos cu eozinofilie și simptome sistemice)
Levofloxacină (Lfx)	Trombocitopenia, pancitopenia, anemia hemolitică
Moxifloxacină (Mfx)	Neutropenia
Clofazimina (Cfz)	Anemia hemolitică, macrocitoză, poikilocitoză, hipocromie, anemie normocitară și normocromă, anizocitoză și reticulocitoză.
Etionamida, Protionamida (Eto, Pto)	Agranulocitoză, leucopenie, neutropenie
Delamanida, Bedacvilina (Dlm, Bdq)	Nu sunt date
Meropenemul/Imipenemul (Mpm/Imp)	Trombocitopenia, neutropenia, anemia hemolitică
Linezolidul (Lzd)	Trombocitopenia, neutropenia, anemia, mielosupresia

deficitul factorilor de coagulare dependenți de vitamina K (II, VII, IX și X). Mecanismele deficitului acestor factori pot fi determinate de hipovitaminoza K și reacțiile imunologice (fig.1) [13]. Deficitul vitaminei K poate fi cauzat de: micșorarea sintezei vitaminei K de microflora intestinală datorită decontaminării la administrarea internă a R; inhibarea epoxid-reductazei vitaminei K; stimularea degradării vitaminei K; acțiunii hepatotoxice a R. Suspendarea R și prescrierea preparatelor vitaminei K și plasmei au contribuit la ameliorarea stării pacientului, ce confirm deficitul vitaminei K ca mecanism al coagulopatiei. Procesele imunologice pot fi mediate de complexul antigen-anticorp cu participarea imunoglobulinelor M și G (IgM, IgG), care determină leziunea eritrocitelor, trombocitelor și endoteliului vascular. Dezvoltarea coagulopatiilor poate fi potențată de prezența bolilor hepatice preexistente, insuficiența renală cronică, hipoalbuminemie și interacțiunile medicamentoase mediate prin citocromul P-450. S-a raportat, că leziunea renală tubulointerstițială, mediată de hiperactivitatea imună (anticorpi anti-rifampicină) cu R poate duce la insuficiența renală acută cu modificarea farmacocineticii preparatului antituberculos. Concomitent hipoalbuminemia poate determina majorarea fracției libere a R cu creșterea toxicității. S-a constatat, că administrarea intermitentă a R datorită activării repetate a sistemului imun poate determina un risc mai mare de dezvoltare a CID, în timp ce pacienții ce administrează zilnic preparatul mai rar vor dezvolta un răspuns imun [7, 11, 13].

Rifampicina este recomandată și în tratamentul leprei în asociere cu dapsona și Lfz printr-un regim intermitent, o dată pe lună. S-a demonstrat, că după 3-4 doze lunare de R la circa 30% pacienți se determină anticorpi. Concomitent s-a raportat, că chiar după o doză de R se poate induce sensibilizarea, care la administrarea repetată poate declanșa reacții imunoalergice. S-a dovedit, că dezvoltarea reacțiilor imunoalergice depind în mare parte de regimul de dozare, îndeosebi caracteristică regimului intermitent sau întrerupt. Astfel, la administrarea R a câte 600 mg de 2 ori/săptămână reacțiile imunoalergice se pot constata la 4-8% pacienți, la 900 mg o dată pe săptămână – la 22-31% bolnavi, iar la o doză de 1200 mg/săptămână - la peste 35% persoane. Simptomele clinice au inclus febră și frisoane, anemie hemolitică, trombocitopenie, insuficiență renală acută și CID. Manifestările clinice pot apărea brusc după reexpunere, iar unele reacții pot surveni în decurs de 30 de minute de la ingestie până la câteva luni [5].

Trombocitopenia indusă de R a fost documentată prima dată în 1970, iar trombocitopenia la Z este extrem de rară. În cazul tratamentului unui pacient cu

TB activă cu S 750 g, H 600 mg, R 450 mg, E 1200 mg și Z 1500 mg la a 3-a săptămână s-au dezvoltat ulcere ale cavității bucale cu trombocitopenie. Tratamentul a fost suspendat urmat de dispariția simptomelor. Tratamentul a fost reluat cu excluderea R, dar peste 24 ore s-au reinstalat echimozele cavității bucale și trombocitopenia, simptome care au dispărut la suspendarea Z. Manifestările clinice ale trombocitopeniei indusă de R și Z se manifestă prin echimoze ale mucoasei bucale, ulceratii și peteșii pe picioare și antebrate. S-a sugerat, că trombocitopenia indusă de R și Z să fie de genă imună. Astfel, R poate acționa ca o haptenă și produce anticorpi după combinarea cu unele molecule din plasmă. S-a sugerat, că anticorpii împotriva R fixează un complement pe suprafața trombocitelor cu distrugerea lor. Trombocitopenia, după expunerea la medicamente, poate cel mai frecvent să survină peste 1-2 săptămâni, dar poate varia de la câteva ore la câțiva ani, în funcție de faptul dacă pacientul are anticorpi preexistenți, titrul de anticorpi, care poate diminua în timp [2].

Trombocitopenia indusă de R are un caracter imunologic, mecanism demonstrat în cazul unui pacient cu TB, care după 3 săptămâni de tratament cu H, R, Z, E și S odată cu ameliorarea simptomelor a suspendat administrarea preparatelor. După 2 luni simptomele TB au recidivat ce a determinat reluarea terapiei, dar peste 7 zile s-au reinstalat hemoragiile gingivale, erupția purpurică la nivelul trunchiului și extremităților cu trombocitopenie. Suspendarea preparatelor și tratamentul cu prednisolon a ameliorat starea. La 1 săptămână s-a decis reintroducerea preparatelor antituberculoase pe rând, dar la 5 ore după administrarea R în doze mai mici (300 mg) s-a dezvoltat purpura pe picioare și a scăzut numărul de trombocite. Aceste date au determinat, că trombocitopenia a fost indusă de R. S-a dovedit, că un număr relativ mare de pacienți din diferite motive întrerup prematur tratamentul antituberculos, dar puțini dezvoltă trombocitopenie la reluarea terapiei. S-a observat, că trombocitopenia indusă de R este cauzată de prezența anticorpilor față de R, care fixează un complement pe trombocite cu lezarea acestora. S-a constatat, că anticorpii împotriva R pot fi demonstrați la un număr semnificativ de pacienți după stoparea medicamentelor, dar trombocitopenia este încă relativ rară. S-a emis ipoteza, că incidența trombocitopeniei este rară la administrarea zilnică de R, posibil, datorită dezvoltării anticorpilor neutralizanți formați în timpul tratamentului continuu sau de faptul că complexul antigen-anticorp este îndepărtat continuu fără a provoca o reacție alergică. Astfel, doza zilnică de R poate duce la toleranță imunologică, în timp ce dozarea intermitentă favorizează sensibilizarea. În cazul reînceptiei

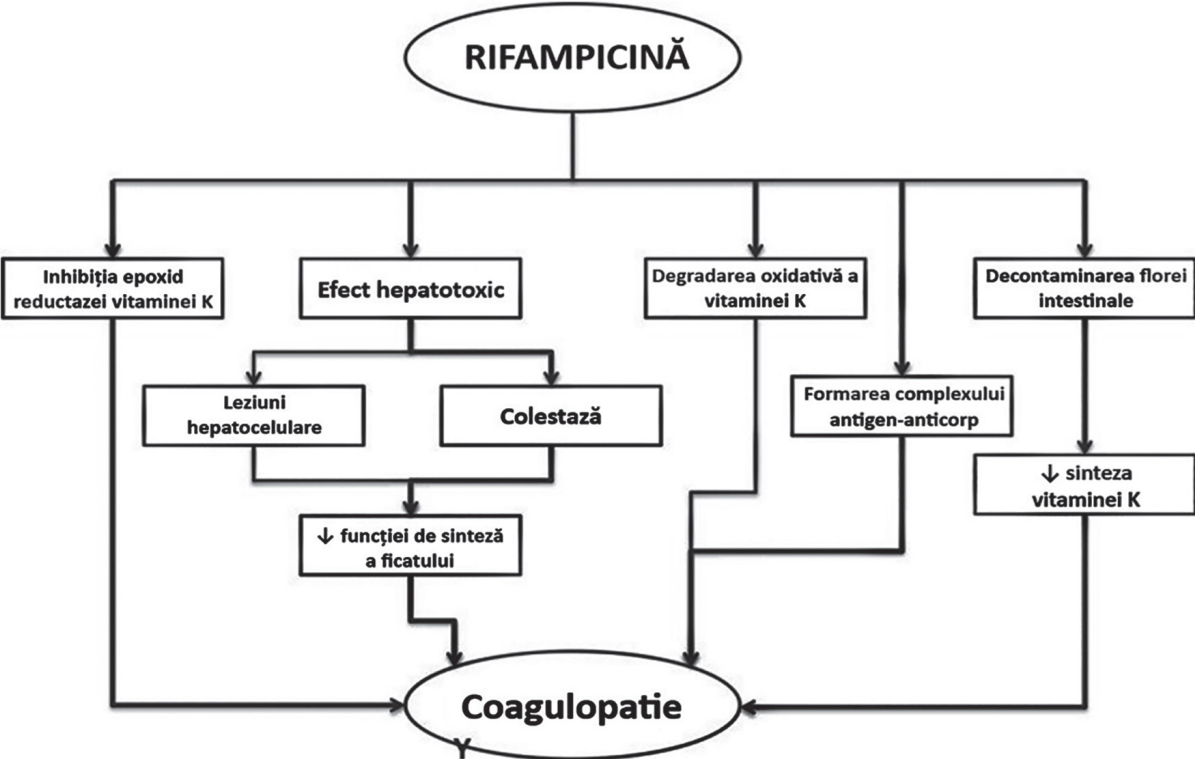


Figura 1. Mecanismele patofiziologice ale coagulopatiei induse de rifampicină

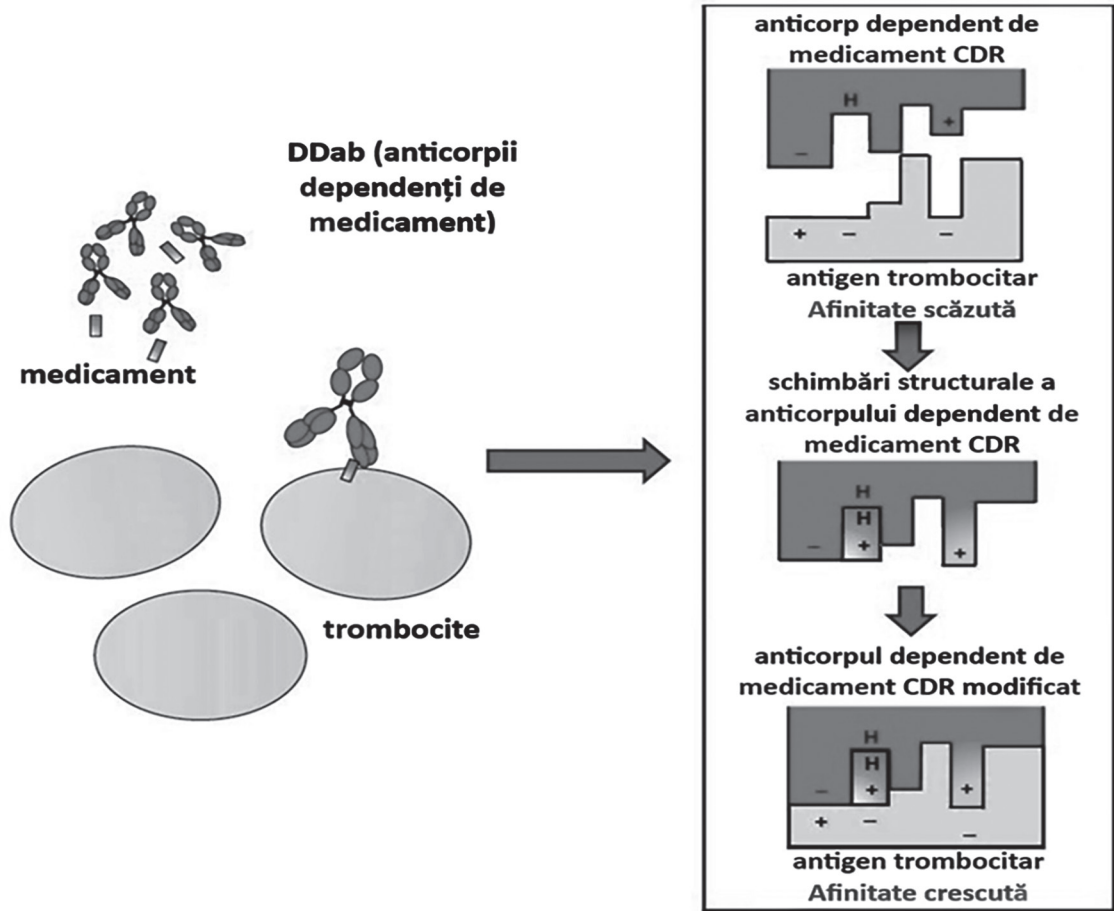


Figura 2. Reprezentare schematică a legării unui anticorp dependent de medicament „de tip chinină” la o glicoproteină plachetară. (CDR - regiune determinantă complementară; DDab - anticorp dependent de medicament).

tratamentului cu R se recomandă verificarea numărului trombocitelor cu supravegherea sistematică sub acoperire cu glucocorticoizi. Trombocitopenia indusă de R se consideră o contraindicație absolută pentru continuarea terapiei cu R [4].

Rifampicina poate provoca trombocitopenie prin reacții immune și este mai probabil să apară la pacienții tratați intermitent decât la cei tratați continuu. Concomitent, trombocitopenia este mai severă la pacienții expuși anterior la R. S-a raportat dezvoltarea trombocitopeniei la 7 zile după inițierea unui tratament cu R, H, Z și E, manifestată prin hemoragii gingivale, peteșii pe membrele inferioare, reducerea numărului trombocitelor și majorarea nivelului IgG asociate trombocitelor. Suspendarea tratamentului antituberculos și transfuzia de trombocite a contribuit la normalizarea stării pacientului. Peste 12 zile s-a inițiat tratamentul cu Lfx, iar H, E și Z au fost reintroduse treptat. Trombocitopenia nu a reapărut, ce a demonstrat, că R a fost cauza acestei reacții hematologice. S-a emis ipoteza, că trombocitopenia poate fi cauzată de următoarele mecanisme: suprimarea producției de trombocite în măduva osoasă; creșterea clearance-ului trombocitelor în sângele periferic printr-un răspuns imun cu implicarea anticorpilor dependenți de medicament. S-a constatat, că trombocitopenia imună indusă de medicamente, poate fi severă și vital periculoasă. Anticorpilor dependenți de R vizează complexul glicoproteină Ib/IX și/sau IIb/IIIa de pe suprafața trombocitelor. Un mecanism similar a fost presupus și pentru trombocitopenia indusă de H. Nivelele crescute de IgG și menținerea trombocitopeniei în pofida transfuziei de trombocite au sugerat majorarea clearance-ului trombocitelor. S-a demonstrat, că anticorpilor împotriva R cresc după întreruperea tratamentului, iar în cazul tratamentului continuu are loc neutralizarea oricăror anticorpi formați și la eliminarea continuă a complexelor antigen-anticorp. Astfel, suspendarea R ar determina creșterea nivelului de anticorpi, iar readministrarea preparatului ar putea provoca trombocitopenie mai severă în comparație cu cea după administrarea inițială. În cazul dat la pacient s-a dezvoltat o trombocitopenie acută și severă, în pofida absenței expunerii anterioare la R. Au fost raportate cazuri de trombocitopenie severă precoce, după expunerea inițială cu un debut până la 4-14 zile, care pot fi determinat și de factorii genetici sau de mediu predispozanți. Numărul de trombocite revine în decurs de o săptămână după întreruperea expunerii la preparatul sensibilizant, iar cazurile severe pot fi necesare alte tratamente, inclusiv glucocorticoizi și imunoglobuline intravenos [6, 8].

Trombocitopenia imună indusă de R se consideră a fi „de tip chinină”, când anticorpilor dependenți de

medicament recunosc situsurile complexelor GPIb/IX și GPIIb/IIIa ale membranei trombocitelor. Rifampicina, posibil are o afinitate mai mare față de complexul GPIb/IX, îndeosebi de subunitatea GPIX și rezidul Arg 110 al acesteia cu rol critic în situsul antigenic. Studiile recente au propus un mecanism care implică interacțiunea medicamentului cu regiunea determinantă complementară a anticorpului, iar modificarea configurației determină o afinitate crescută a anticorpului pentru un epitop specific exprimat de o glicoproteină plachetară (fig. 2) [12]. Trombocitele sensibilizate la anticorpi sunt de obicei eliminate rapid, dar unii anticorpi de tip chinină pot lega, de asemenea, megacariocitele și pot afecta producția de trombocite prin scăderea capacității de producție a predecesorilor, efect ce poate determina prelungirea trombocitopeniei la unii pacienți [12].

Anemia hemolitică imună indusă de medicamente se poate dezvolta după următoarele mecanisme: complexul imun; adsorbție de medicamente; autoanticorpi către eritrocite, modificarea membranei. Mecanismul complexului imun se dezvoltă prin atașarea complexului anticorpi medicament cu medicament la membrana eritrocitelor cu activarea complementului și liza hematiilor. Mecanismul de adsorbție se datorează acoperirii suprafeței membranelor celulare cu medicament, iar IgG aderă la preparat cu activarea macrofagelor care lizează eritrocitele cu hemoliză extravasculară. Mecanismul prin autoanticorpi se declanșează la interacțiunea anticorpilor adevărați cu hematiile și liza lor. Mecanismul prin modificarea membranei se datorează afectării structurii membranei eritrocitelor de asocierea non-imunologică a medicamentului. Anticorpilor IgM și IgG, responsabili de anemia hemolitică imună, pot fi de tip dependent de medicament (vor reacționa cu eritrocitele doar *in vitro* la prezența preparatului) și independent de medicament (vor interacționa cu eritrocitele *in vitro* fără prezența preparatului). Se consideră, că astfel de anticorpi sunt anticorpi la eritrocite decât la medicament. S-a raportat, că în anemia hemolitică imună indusă de R autoanticorpilor pot fi dependenți și independenți de medicament. Anemia hemolitică imună indusă de R poate determina leziuni renale prin mecanisme directe și indirecte. Mecanismul indirect se datorează interacțiunii anticorpilor dependenți de R cu antigenul I exprimat pe suprafața eritrocitelor și formează complexe imune care determină hemoliza eritrocitelor mediată de complement. Mecanismul direct se declanșează la interacțiunea antigenului I, exprimat și în celulele tubulare renale, cu anticorpilor anti-rifampicină cu lezarea tubilor renali. S-a raportat, că anticorpilor IgM și IgG legați de R determină liza acută a eritrocitelor și trombocitelor, lezarea celulelor tubulare

renale, și CID. Acești anticorpi au fost detectați până la 30% pacienți după 3-4 doze de R, iar circa 75% din reacțiile imunoalergice asociate utilizării sporadice a preparatului s-au constatat la mai puțin de 5 doze de rifampicină. Administrarea R în scheme intermitente sau întrerupte poate determina o sensibilizare cu creșterea titrului de anticorpi, iar utilizarea zilnică a preparatului contribuie la toleranța imunologică față de aceste reacții datorită clearance-ului continuu al complexelor de anticorpi anti-rifampină [9].

Analiza literaturii de specialitate a permis de a recomanda următorul management al manifestărilor hematologice și reacțiilor adverse medicamentoase pe parcursul tratamentului TB active:

➤ Screening-ul și monitorizarea hematologică (dereglărilor hematologice și coagulației) sunt întotdeauna necesare la diagnosticul TB și în timpul tratamentului antituberculos prin determinarea parametrilor hematologici la fiecare două săptămâni în primele 2 luni și o dată pe lună în lunile următoare pentru depistarea precoce a factorilor predictivi ai eșecului terapeutic sau a evoluției nefavorabile;

➤ monitorizarea permanentă a interacțiunilor medicamentoase și a evenimentelor adverse hematologice;

➤ utilizarea la posibilitate a schemelor de terapie scurtă pentru TB polirezistentă pentru reducerea toxicității hematologice, îndeosebi când aceasta nu poate fi monitorizată;

➤ la posibilitate trebuie efectuată o scanare computerizată cu mediu de contrast pentru a exclude embolia pulmonară la pacienții cu TB cu risc crescut;

➤ dereglările hematologice se pot manifesta la pacienții cu TB indiferent de sex și vârstă, dar par mai frecvente la vârstnici;

➤ în cazurile grave suspendarea preparatului este obligator;

➤ formarea unei baze de date referitor la manifestările hematologice, în special la cele rare, la pacienții cu TB și pe parcursul tratamentului antituberculos pentru a monitoriza și evalua severitatea și impactul asupra rezultatului TB și pentru a îmbunătăți controlul tratamentului [7].

Concluzii

Medicii practicieni, reieșind din imprezibilitatea și incidența dereglărilor hematologice și de coagulabilitate induse de preparatele antituberculoase, trebuie să fie conștienți de posibilitatea hemoragiilor sau a evenimentelor tromboembolice, în special la prezența comorbidităților (afecțiunile maligne, bolile infecțioase cronice sau acute, maladiile hepatice, hi-

poalbuminemie) și reacțiile alergice la medicament în antecedente. Aceste momente pot fi esențiale pentru detectarea precoce a tulburărilor hematologice și de coagulare, efectuarea investigațiilor adecvate, analiza mecanismelor posibile de dezvoltare cu întreprinderea unor măsuri adecvate de tratament și prevenire ulterioară.

Bibliografie

1. Alawad M.J., Albuni M.K., Subahi E.A., Kamal I. *Rifampicin-Induced Pulmonary Embolism: A Rare Side Effect*. Cureus. 2021 Oct 19;13(10):e18904.
2. Bansal R., Sharma P.K., Sharma A. *A case of thrombocytopenia caused by rifampicin and pyrazinamide*. Indian J Pharmacol. 2013 Jul-Aug;45(4):405-7.
3. Chen G., He J.Q. *Rifampicin-induced disseminated intravascular coagulation in pulmonary tuberculosis treatment: A case report and literature review*. Medicine (Baltimore). 2017 Feb;96(7):e6135.
4. Dixit R., George J., Sharma A.K. *Thrombocytopenia due to rifampicin*. Lung India. 2012 Jan;29(1):90-2.
5. Havey T.C., Cserti-Gazdewich C., Sholzberg M. et al. *Recurrent disseminated intravascular coagulation caused by intermittent dosing of rifampin*. Am J Trop Med Hyg. 2012 Feb;86(2):264-7.
6. Kuwabara G., Tazoe K., Imoto W. et al. *Isoniazid-induced Immune Thrombocytopenia*. Intern Med. 2021 Nov 15;60(22):3639-3643.
7. Minardi M.L., Fato I., Di Gennaro F. et al. *Common and Rare Hematological Manifestations and Adverse Drug Events during Treatment of Active TB: A State of Art*. Microorganisms. 2021 Jul 9;9(7):1477.
8. Nakane C., Nishimoto K., Kishimoto E. et al. *A case of severe thrombocytopenia after the first exposure to rifampicin*. Respir Med Case Rep. 2023 Feb 25; 42: 101823.
9. Sanwal C., Kaldas A., Surani S., Bailey M. *Rifampin-Induced Acute Intravascular Hemolysis Leading to Heme Pigment-Related Kidney Injury*. Cureus. 2020 Jul 10;12(7):e9120.
10. Sousa G., Carreiro A., Duarte P. *Rifampicin-induced disseminated intravascular coagulation: An antibody-mediated side effect*. Pulmonology. 2021 May-Jun;27(3):269-272.
11. Tiperneni R., Khalid F., Fichadiya H. et al. *Deranged Haemostasis: Rifampin-Induced Coagulopathy*. Eur J Case Rep Intern Med. 2022 May 13;9(5):003380.
12. Wayne C., Guéry E.A., Rollin J. et al. *Pathophysiology and Diagnosis of Drug-Induced Immune Thrombocytopenia*. J Clin Med. 2020 Jul 13;9(7):2212.
13. Vučić D., Cvitkušić-Lukenda K., Dunder I. et al. *Diagnostic complexity of rifampicin-induced coagulopathy in a patient with spontaneous muscle bleeding: A case report*. Medicine (Baltimore). 2021 Jul 2;100(26):e26234.

CZU: 616-002.5+615.08:613.2

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.38>

INTERACȚIUNEA PREPARATELOR ANTITUBERCULOASE CU ALIMENTELE

Nicolae BACINSCHI, dr. hab. în șt. med., prof. univ.,

Ina GUȚU, asist. univ.,

Tatiana RAKOVSKAIA, asist. univ.,

Galina SPÎNOSU, asist. univ.

Catedra de Farmacologie și Farmacologie clinică, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
“Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: nicolae.bacinschi@usmf.md

Rezumat.

Particularitățile dezvoltării și evoluției tuberculozei necesită o alimentație bogată și variată pentru a reface statusul nutrițional, reduce incidența reacțiilor adverse gastrointestinale și a crește aderența la tratament. Alimentele pot modifica parametrii farmacocinetici (C_{max} , ASC, T_{max}) și astfel influența eficacitatea preparatelor antituberculoase sau contribui la dezvoltarea rezistenței. Rifampicina și izoniazida necesită a fi administrate pe stomacul gol. Alimentele nu influențează semnificativ parametrii farmacocinetici al pirazinamidei și etambutolului. Produsele bogate în calciu vor diminua absorbția fluorochinolonei. Băuturile acide reduc absorbția și C_{max} a cicloserinei/terizidonei. Alimentele, inclusiv cele acide, cresc absorbția acidului paraaminosalicilic. Interacțiune de tip farmacodinamic se poate constata la asocierea izoniazidei cu produsele ce conțin tiramină și histamină cu creșterea manifestărilor reacțiilor adverse.

Cuvinte cheie: tuberculoză, preparate antituberculoase, interacțiune, alimente.

Summary. Interaction of antituberculosis drugs with food

The peculiarities of the development and evolution of tuberculosis require a rich and varied diet to restore the nutritional status, reduce the incidence of gastrointestinal adverse reactions and increase adherence to treatment. Food can modify the pharmacokinetic parameters (C_{max} , AUC, T_{max}) and thus influence the effectiveness of antituberculosis drugs or contribute to the development of resistance. Rifampicin and isoniazid need to be taken on an empty stomach. Food does not significantly influence the pharmacokinetic parameters of pyrazinamide and ethambutol. Calcium-rich products will decrease the absorption of fluoroquinolones. Acidic drinks reduce the absorption and C_{max} of cycloserine/terizidone and increase the absorption of paraaminosalicylic acid. Pharmacodynamic interaction can be observed when isoniazid is combined with products containing tyramine and histamine, with increased manifestations of adverse reactions.

Keywords: tuberculosis, antituberculosis drugs, interaction, food.

Резюме. Взаимодействие противотуберкулезных препаратов с пищей

Особенности развития и течения туберкулеза требуют богатое и разнообразное питание для восстановления нутритивного статуса, снижения частоты побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта и повышения приверженности к лечению. Пища может изменять фармакокинетические параметры (C_{max} , AUC, T_{max}) и тем самым влиять на эффективность противотуберкулезных препаратов или способствовать развитию резистентности. Рифампицин и изониазид необходимо принимать натощак. Пища не оказывает существенного влияния на фармакокинетические параметры пиразинамида и этамбутола. Продукты, богатые кальцием, снижают всасывание фторхинолонов. Кислые напитки снижают всасывание и C_{max} цикloserина/теризидона, но увеличивают всасывание парааминосалициловой кислоты. Фармакодинамическое взаимодействие может наблюдаться при сочетании изониазида с препаратами, содержащими тирамин и гистамин, с усилением проявлений побочных реакций.

Ключевые слова: туберкулез, противотуберкулезные препараты, взаимодействие, пища.

Introducere.

În practica medicală și la pacienți deseori survine o întrebare banală – pot să iau medicamentele cu alimente sau când e mai bine să administrez medicamentele prescrise? Interacțiunea dintre medicamente și alimente se poate releva prin modificarea farmacocineticii sau farmacodinamiei unui medicament sau o alterare în starea nutrițională ca urmare a suplimentă-

rii unui medicament. Consecințele pot fi foarte variate – de la modificarea acțiunii medicamentului până la dezvoltarea sau ameliorarea unui efect secundar sau chiar apariția unui nou efect advers. Interacțiunile de tip farmacocinetic se pot dezvolta la nivelul absorbției, metabolismului și eliminării. Astfel, s-a dovedit, că prezența alimentelor în stomac poate crește sau diminua absorbția multor medicamente datorită modifică-

rii pH-ului gastric, a secreției gastrice, a motilității și a timpului de tranzit al tractului gastrointestinal. Interacțiunile la nivelul metabolismului se pot datora influenței asupra transportorilor (Pgp, transportorilor anionilor și cationilor organici etc.) la nivel intestinal și hepatic, precum și prin modificarea activității enzimelor citocromului P-450. Interacțiunile la nivelul eliminării se pot datora modificării fluxului renal, pH-ului urinei și proceselor de reabsorbție activă sau pasivă cu modificarea parametrilor farmacocinetici. Astfel, timpul de înjumătățire ($T_{0,5}$) al medicamentelor acide va crește în urina acidă la asocierea cu alimente precum carnea, peștele, brânza și ouăle, deoarece medicamentul în mediu acid rămâne în forma sa neionizată și se va reabsorbi. În același timp $T_{0,5}$ al unui medicament acid în urina alcalină se va reduce la asocierea cu alimentele precum lapte, legume și citrice, deoarece medicamentul este în forma sa ionizată. Interacțiunile de tip farmacodinamic se pot manifesta prin synergism sau antagonism prin componentele alimentelor (vitamina K, cafeină, băuturi alcoolice etc.) [6, 14].

S-au ipotetizat 4 tipuri de interacțiuni alimente-medicamente conform unor mecanisme specifice: tip 1: inactivarea medicamentului de alimente datorită proprietăților sale fizico-chimice și reacțiilor chimice intraluminal (hidroliză, oxidare, neutralizare, precipitare, complexare), ce determină modificări ale ionizării medicamentelor cu scăderea sau creșterea biodisponibilității; tip 2: afectarea absorbției intestinale prin următoarele mecanisme: modificarea pH-ului gastric; influențarea timpului de tranzit intestinal; dizolvarea medicamentului; inducerea sau inhibarea enzimelor metabolice intestinale sau transportatorilor intestinali; tip 3: influențarea efectului farmacologic al medicamentului distribuit în circulația sistemică prin sinteza sau activarea diferitor factori fiziologici; tip 4: accelerarea eliminării biliare (ciclul enterohepatic) sau renale a medicamentelor [14].

Scopul acestui studiu a constatat în revizuirea literaturii referitor la rezultatele utilizării concomitente a preparatelor antituberculoase cu alimentele și elaborarea unor recomandări privind timpul optim de administrare a medicamentelor în raport cu regimul alimentar.

Material și metode.

S-a efectuat o selectare pe site-urile PubMed a articolelor care relatează despre consecințele utilizării preparatelor antituberculoase cu alimentele. În cadrul analizei s-a axat pe evidențierea incidenței, manifestărilor clinice și mecanismelor patogene ale interacțiunilor dintre produsele alimentare și medicamentele antituberculoase.

Rezultate și discuții.

Aderarea la tratamentul antituberculos poate fi influențată de un șir de factori, în primul rând de reacțiile adverse digestive (greață, vomă, dureri abdominale), îndeosebi la pacienții cu intoleranță gastrointestinală. În acest context s-a recomandat de a administra preparatele antituberculoase cu alimentele. Studiile recente au arătat, că administrarea concomitentă a preparatelor antituberculoase cu alimentele ar putea reduce biodisponibilitatea medicamentelor, în special a rifampicinei (R) și izoniazidei (H). În consecință, pacienții cu tuberculoză (TB) sunt încurajați să utilizeze medicamentele antituberculoase pe stomacul gol pentru a evita eșecul terapeutic din cauza concentrațiilor reduse din sânge. Astfel, e necesar de a determina timpul optim de administrare a preparatelor antituberculoase pentru a echilibra simptomele digestive și concentrațiile sanguine eficiente [13, 16].

Alimentele exercită o influență complexă asupra biodisponibilității medicamentelor prin interferarea dizolvării formelor medicamentoase solide, tranziției prin tractul gastrointestinal și transformării metabolice în peretele intestinal și ficat. S-a raportat, că consumul de alimente înainte de administrarea medicamentelor antituberculoase poate determina scăderea concentrațiilor sanguine la persoanele sănătoase și la pacienții cu TB. Într-o reviziune sistematică și meta-analiză s-a sugerat, că alimentele au redus concentrația maximă (C_{max}) a R, H și etambutolului (E), dar nu și a pirazinamidei (Z) [8].

O meta-analiză a 12 studii a relatat, că alimentele au redus semnificativ C_{max} și aria de sub curba concentrației (ASC) a H, precum și C_{max} a R și E, fără a influența ASC. Alimentele nu au modificat C_{max} și ASC ale Z. Antiacidele nu au influențat C_{max} și ASC a preparatelor antituberculoase de I linie. Astfel, s-a concluzionat, că pentru pacienții ce dezvoltă simptome digestive nedorite în timpul tratamentului antituberculos cel mai rațional ar fi suplimentarea de antiacide decât administrarea în timpul meselor [9, 14].

Datele din literatură au demonstrat influența alimentelor asupra farmacocineticii preparatelor antituberculoase. Rifampicina trebuie administrată pe stomacul gol deoarece alimentele scad cu până la 26% absorbția medicamentului, cresc timpul necesar pentru atingerea C_{max} și scad această concentrație cu 15-36%. Isoniazida pentru absorbție necesită un mediu acid din care considerente trebuie administrată pe stomacul gol. Alimentele, în special carbohidrații, pot scădea absorbția medicamentului cu până la 57% și concentrația plasmatică a medicamentului cu până la 30%. Pirazinamida și E pot fi administrate și în timpul mesei deoarece alimentele nu au influențat asupra

absorbției medicamentului. Alimentele, cu excepția produselor lactate cu o concentrație mare de calciu, nu influențează absorbția ofloxacinii (Ofx), levofloxacinii (Lfx) sau moxifloxacinii (Mfx). Pacienții care utilizează ciprofloxacina trebuie să evite ingerarea băuturilor cu conținut crescut de cafeină, deoarece ciprofloxacina inhibă sistemul citocromului P450 cu reducerea clearance-ului cafeinei. Utilizarea concomitentă a cicloserinei/terizidonei (Cs/Td) cu alimentele cresc de 3,5 ori timpul necesar pentru absorbție și poate reduce cu 35% Cmax a medicamentelor. Sucul de portocale și, probabil, alte băuturi acide reduc Cmax a medicamentelor cu 15%. Astfel, Cs/Td trebuie ingerate cu apă, cu mult înainte sau după masă. Alimentele cresc absorbția acidului paraaminosalicilic (PAS). Medicamentul poate fi administrat cu apă, suc de portocale sau alimente bogate în lipide [1, 2].

La pacienții cu TB s-a constatat, că la administrarea R, H și Z imediat după alimente, concentrațiile lor plasmatică la 2 ore, au fost semnificativ mai mici decât în condiții de repaus alimentar. Concomitent, s-a demonstrat, că Cmax și ASC a R, H și Z au fost mai mici când preparatele s-au consumat imediat după masă decât pe stomacul gol. S-a observat, de asemenea, o întârziere a absorbției medicamentelor, manifestată prin Tmax mai întârziat. Astfel, s-a concluzionat, că masa întârzie absorbția medicamentelor și concentrațiile lor în sânge. La utilizarea pe stomacul gol a R, H și Z la 95% din pacienți cu TB s-au atins Cmax la 2 ore după administrare. Acțiunea bactericidă a R și H este determinată de Cmax, fapt ce permite să se concluzioneze, că atingerea lentă a concentrațiilor necesare de preparate ar putea contribui la dobândirea rezistenței la medicamente și influențarea rezultatelor clinice. S-a arătat, că administrarea concomitentă de alimente bogate în glucide și lipide a redus biodisponibilitatea H și R cu 33-56%. Studiile *in vitro* au arătat, că biodisponibilitatea R poate fi influențată de întârzierea de către alimente a timpului de dezintegrare și vitezei de dizolvare. Meta-analiza a 12 studii a sugerat, că din punct de vedere farmacocinetic, ar fi ideal pentru pacienți să utilizeze preparatele antituberculoase în condiții de post alimentar [8, 16].

Pacienții diagnosticați cu TB au administrat medicamentele antituberculoase pe stomacul gol, iar apoi au luat micul dejun la 30 minute și, respectiv, 120 min după dozare. Determinarea Cmax a fost efectuată la 120 minute după dozare. Rezultatele studiului au demonstrat, că Cmax la administrarea peste 30 minute și 120 minute au fost $21,8 \pm 2,0$ și $19,2 \pm 2,0$ $\mu\text{g/mL}$ pentru R, $1,6 \pm 0,2$ și $2,1 \pm 2,1$ $\mu\text{g/mL}$ pentru H, $1,5 \pm 0,1$ și $1,5 \pm 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ pentru E și $49,2 \pm 3,7$ și $41,5 \pm 3,9$ $\mu\text{g/mL}$ pentru Z. S-a constatat, că 88% și 72% dintre pacienții care au utilizat preparatele la

un interval de 2 ore au avut concentrații de vârf mai mici decât limita inferioară a intervalului de referință pentru H și, respectiv, E. Concomitent, s-a arătat, că Cmax la H au fost determinate de tipul de acetilatori. Astfel, la acetilatorii rapizi Cmax a H au fost de $0,9 \pm 0,4$ $\mu\text{g/mL}$, care au fost semnificativ mai mici decât cele la acetilatorii intermediari ($1,4 \pm 1,0$ $\mu\text{g/mL}$) și lenți ($2,5 \pm 1,0$ μg). S-a concluzionat, că aportul alimentar timpuriu la 30 minute după administrarea medicamentului nu a avut o influență semnificativă asupra concentrațiilor plasmatică. Rezultatele studiului au sugerat, că ingerarea alimentelor la 30 minute după administrarea preparatelor antituberculoase de I linie, s-a considerat potențial adecvată pentru finalizarea absorbției medicamentelor. Concomitent, s-a arătat, că o proporție mare de pacienți care au primit preparate antituberculoase de I linie nu au reușit să atingă intervalele așteptate de concentrații plasmatică de H și E. Polimorfismele N-acetiltransferazei între diferite populații ar putea fi motivul principal pentru diferențele corespunzătoare în farmacocinetica IH. S-au adus dovezi, că concentrația scăzută de H peste 120 min este asociată cu tratamentul defectuos printre pacienții cu TB. Astfel, concentrația plasmatică a H la pacientul cu TB trebuie monitorizată în timpul perioadei inițiale de terapie pentru a determina doza optimă de H. Diminuarea Cmax la E poate crește riscul de rezistență dobândită la medicament și, astfel, doza de E trebuie crescută corespunzător pentru a atinge concentrațiile recomandate [13].

Pacienții cu TB, de regulă, au un indice al masei corporale mai mic și prezintă malnutriție, iar suplimentarea cu alimente a îmbunătățit rezultatele tratamentului. S-a constatat, că suplimentele nutriționale nu au influențat farmacocinetica H, Z și E în timpul fazei intensive de tratament al TB. S-a demonstrat, că farmacocinetica H depinde de polimorfismul N-acetiltransferazei. Astfel, acetilatorii lenți au avut un clearance mai mic, comparativ cu acetilatorii intermediari și rapizi [5].

Alimentele au scăzut biodisponibilitatea absolută a H cu 15% și a R cu 16%, Cmax a H cu 42%, R cu 22% și Z cu 10%, precum și au întârziat Tmax pentru H, R și Z. Aria de sub curba concentrației a Z a fost practic similară la utilizarea preparatului pe stomacul gol și cu alimentele. Farmacocinetica E nu a fost influențată de alimente. S-a concluzionat, că alimentele au scăzut biodisponibilitatea absolută și Cmax de H și R, dar nu de E sau Z la pacienții cu TB la inițierea tratamentului, ce poate compromite și mai mult eficacitatea tratamentului și poate crește riscul de rezistență dobândită la pacienții predispuși la expunere scăzută la medicamente. Astfel, parametrii farmacocinetici eficienți pentru medicamentele antituberculoase sunt ASC și Cmax. Va-

lorile mai mari ale ASC sunt asociate cu o eficacitate crescută, în timp ce micșorarea Cmax a fost asociată cu apariția rezistenței la medicamente. Datele raportate sunt îndeosebi importante pentru pacienții cu TB în timpul primelor 2 săptămâni de tratament, care prezintă o stare mai gravă și reacții gastrointestinale, precum dureri abdominale, greață și vomă. Recomandarea de administrare concomitentă cu alimentele face pacienții mai puțin vulnerabili la simptome gastrointestinale cu creșterea aderenței la tratament, dar poate determina o scădere a biodisponibilității H și R. O meta-analiză a arătat că, alimentele au scăzut ASC și Cmax ale H, Cmax a R și E, fără a influența absorbția Z. Un studiu la pacienții cu TB a arătat, că o dietă bogată în carbohidrați a scăzut ASC și Cmax a H după 2 săptămâni de tratament. Recent, s-a demonstrat că alimentele au redus Cmax și ASC ale tuturor medicamentelor antituberculoase de I linie la pacienții cu TB după cel puțin 4 zile de tratament [11].

Un șir de studii au demonstrat, că alimentele scad foarte mult biodisponibilitatea izoniazidei. S-au constatat interacțiuni între izoniazida cu tiramină și histamină, datorită inhibării monoaminooxidazei și histaminazei de către H, cu reacții adverse ale acestora. Isoniazida poate interacționa cu peștele, brânzeturile și vinul, alimente ce conțin cantități mari de histamină și/sau tiramină prin inhibarea MAO și, într-o măsură mai mică, de diaminooxidazei și respectiv a metabolismului histaminei și tiraminei. Histamina conținută în mai multe specii de pești, inclusiv alterați, poate provoca vasodilatație, spasme ale musculaturii netede, hipersecreție gastrică, cefalee, palpitații, transpirație, hiperemie, diaree, prurit și hipotensiune arterială. Brânzeturile, care conțin tiramina și histamină, pot provoca la pacienții ce administrează izoniazidă fenomene de cefalee, palpitații, transpirație, hiperemie, diaree, prurit și hipertensiune arterială. Concentrații importante de tiramină se conțin în vinul roșu, care la asocierea cu H provoacă efecte adverse similare cu brânzeturile. Astfel, pacienții ce administrează H trebuie să evite alimentele respective [1, 3, 7].

S-au relatat interacțiuni benefice de tip farmacodinamic între acizii grași și izoniazidă. Astfel, acidul oleanolic, prezent pe scară largă în alimente și plante medicinale, ar manifesta un efect sinergic la administrarea concomitentă cu H, datorită activității antimicrobacteriene [1, 3, 4, 6].

În studiile de farmacocinetică a preparatelor antituberculoase, o atenție deosebită s-a acordat cercetărilor influenței alimentelor asupra parametrilor farmacocinetici, precum Cmax, ASC și Tmax. Studiile au arătat, că, la voluntarii și la pacienții cu TB la inițierea tratamentului, administrarea de H cu o masă bogată în grăsimi a redus modest Cmax și biodispo-

nibilitatea, în timp ce sucul de portocale și antiacidul aluminiu-magneziu nu au influențat asupra biodisponibilității H. Rifampicina se administrează de preferință pe stomacul gol, deoarece aportul cu alimente reduce Cmax și determină o scădere modestă a ASC. Cu toate acestea, în cazul reacțiilor adverse gastrointestinale, se recomandă administrarea concomitentă cu o masă ușoară pentru a preveni sau atenua aceste efecte. Etambutolul poate fi administrat indiferent de mese, deoarece alimentele reduc modest Cmax, dar nu afectează ASC a medicamentului. La administrarea concomitentă a bedaquilinei (Bdq) cu alimentele absorbția crește și Cmax se realizează la 4-6 ore. Clofazimina (Cfz) posedă o lipofilitate înaltă din care considerente s-a demonstrat, că la voluntari administrarea preparatului cu o masă bogată în grăsimi a determinat cea mai mare biodisponibilitate cu o variabilitate ridicată între și intra-subiecți. Sucul de portocale și un antiacid aluminiu-magneziu au redus biodisponibilitatea medie a Cfz. Biodisponibilitatea delamanidei (Dlm) a fost mărită de 2-4 ori de alimente. Biodisponibilitatea pretomanidei s-a dovedit a crește la administrarea cu alimentele, iar la adulții sănătoși s-a demonstrat că ASC și Cmax ar putea fi aproape dublate. Absorbția PAS crește la asocierea cu alimentele acide sau iaurt [12].

Studiile pe voluntari a demonstrat, că administrarea de doze unice de 300 mg H în asociere cu o masă bogată în grăsimi a redus Cmax cu 51%, ASC cu 12% și a dublat Tmax. S-a concluzionat, că lipidele încetinesc absorbția H din care considerente se recomandă a fi administrate pe stomacul gol. Concomitent, sucul de portocale și antiacidele aluminium-magneziu nu au influențat parametrii farmacocinetici respectivi ai IZN [10].

S-a dovedit, că subiecții care au administrat o doză de Cs de 500 mg cu o masă bogată în grăsimi, au determinat o concentrație maximă (Cmax) mai mică, un timp al concentrației maxime (Tmax) mai mare, o constantă de absorbție (Ka) redusă și un timp de înjumătățire prin absorbție crescut, în comparație cu persoanele ce au administrat preparatul după o perioadă fără alimente de 12 ore. În aceste circumstanțe, întârzierea atingerii Cmax poate duce la perioade mai lungi, când concentrațiile plasmatice sunt subinhibitoare. Aceste date, din punct de vedere clinic, ar putea fi relevante pentru pacienții cu concentrații plasmatice relativ scăzute sau pentru cei care primesc doze de Cs o dată pe zi, decât de două ori pe zi. Semnificația clinică a acestor modificări nu sunt pe deplin cunoscute, dar ar putea influența eficacitatea tratamentului cu Cs. Concomitent, ingerarea Cs cu suc de portocale și antiacide practic nu a influențat farmacocinetica Cs. Aceste date au permis de concluzionat,

că modificarea pH-ului sucului gastric prin suc de portocale și antiacide nu a influențat absorbția, ce demonstrează, că Cs poate fi administrată pe stomacul gol cu suc de portocale. Astfel, la administrarea cicloserinei trebuie evitată o masă bogată în lipide. S-a constatat, că farmacocinetica Cs ar fi dependentă de timp, deoarece mecanismul de acțiune al Cs este similar cu cel al penicilinei. Aceasta ar necesita, ca concentrațiile Cs să fie menținute peste concentrația minimă inhibitorie cât mai mult timp posibil. Astfel, strategic o administrare de 500 mg de Cs la fiecare 12 ore pare a fi mai rezonabilă. De regulă, dozarea Cs se recomandă de inițiat cu doze mici (250 mg la 12-24 ore), cu majorarea treptată în câteva zile până la doza completă. În aceste condiții se recomandă de a monitoriza concentrațiile Cs la toți pacienții pentru a evita atât subdozarea, cât și toxicitatea asupra sistemului nervos central [4, 6, 15, 16].

Concluzii

Alimentele pot diminua Cmax, ASC și Tmax a preparatelor antituberculoase, parametri responsabili de reducerea eficacității tratamentului și dezvoltarea rezistenței dobândite. Rifampicina se recomandă a fi administrată pe stomacul gol deoarece alimentele pot întârzia timpul de dezintegrare și viteza de dizolvare. Pentru absorbția H e necesar un mediu acid din care considerente trebuie administrată pe stomacul gol. Alimentele, în special carbohidrații, reduc absorbția H. E necesar de evitat administrarea H cu produsele ce conțin tiramină și histamină (peștele, brânzeturile, vinul) deoarece H, datorită inhibării monoaminoxidazei și histaminazei, determină dezvoltarea de reacții adverse (cefalee, palpitații, transpirație, hiperemie, diaree, prurit, hipo-sau hipertensiune arterială). Pirazinamida și E pot fi administrate și în timpul mesei deoarece alimentele nu influențează absorbția medicamentelor. Absorbția Ofx, Lfx sau Mfx nu este influențată de alimente, cu excepția produselor lactate cu o concentrație mare de calciu. Utilizarea concomitentă a cicloserinei/terizidonei cu alimentele, îndeosebi masă bogată în lipide, reduce absorbția și Cmax a medicamentelor. Alimentele cresc absorbția PAS, iar medicamentul poate fi administrat cu apă, suc de portocale sau alimente bogate în lipide. Pacienților, ce dezvoltă simptome digestive nedorite în timpul tratamentului antituberculos, mai rațional ar fi suplimentarea de antiacide, decât administrarea în timpul meselor.

Bibliografie

1. Arbex M.A., Varella Mde C., Siqueira H.R., Mello F.A. *Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 1: first-line drugs*. J Bras Pneumol. 2010 Sep-Oct;36(5):626-40.
2. Arbex M.A., Varella Mde C., Siqueira H.R., Mello F.A. *Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 2: second line drugs*. J Bras Pneumol. 2010 Sep-Oct;36(5):641-56.
3. Banerjee S. *Interactions between Common Foods and Drugs - A Narrative Review*. Asian Journal of Pharmaceutical Research. 2020 July- September, 10(3): 188-194.
4. Bushra R., Aslam N., Khan A.Y. *Food-Drug Interactions*. Oman Medical Journal. 2011, 26(2): 77-83.
5. Denti P., Jeremiah K., Chigutsa E. et al. *Pharmacokinetics of Isoniazid, Pyrazinamide, and Ethambutol in Newly Diagnosed Pulmonary TB Patients in Tanzania*. PLoS One. 2015 Oct 26;10(10):e0141002.
6. Kafle A., Mohapatra S.S., Sarma J., Reddy I. *Food-drug interaction: A review*. The Pharma Innovation Journal 2018; 7(1): 114-118.
7. Kaneko T., Ishigatsubo Y. *Isoniazid and food interactions: fish, cheese, and wine*. Intern Med. 2005 Nov; 44(11): 1120-1..
8. Kumar A.K.H., Chandrasekaran V., Kumar A.K. et al. *Food significantly reduces plasma concentrations of first-line anti-tuberculosis drugs*. Indian J Med Res. 2017 Apr; 145(4): 530-535.
9. Lin M.Y., Lin S.J., Chan S.C., Lu Y.C. *Impact of food and antacids on the pharmacokinetics of anti-tuberculosis drugs: systematic review and meta-analysis*. Int J Tuberc Lung Dis. 2010; 14(7): 806- 818.
10. Peloquin C.A., Namdar R., Dodge A.A., Nix D.E. *Pharmacokinetics of isoniazid under fasting conditions, with food, and with antacids*. Int J Tuberc Lung Dis. 1999 Aug; 3(8): 703-10.
11. Saktiawati A.M. I. Sturkenboom M.G.G., Stienstra Y. et al. *Impact of food on the pharmacokinetics of first-line anti-TB drugs in treatment-naïve TB patients: a randomized cross-over trial*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2016; 71(3): 703-710.
12. Sturkenboom M.G.G., Märtsen A.G., Svensson E.M. et al. *Population Pharmacokinetics and Bayesian Dose Adjustment to Advance TDM of Anti-TB Drugs*. Clin Pharmacokinet. 2021 Jun; 60(6): 685-710.
13. Wang J., Wang J., Du Y. et al. *Effect of interval between food intake and drug administration at fasting condition on the plasma concentrations of first-line anti-tuberculosis drugs in Chinese population*. Medicine (Baltimore). 2020 Oct 30; 99(44): e22258.
14. Ziani K., Negrei C., Ioniță-mîndrican C-B. et al. *Drug-food interactions: the influence on the patient's therapeutic plan*. Farmacia. 2022; 70(5): 785-797.
15. Zhu M., Nix D.E., Adam R.D. et al. *Pharmacokinetics of cycloserine under fasting conditions and with high-fat meal, orange juice, and antacids*. Pharmacotherapy. 2001 Aug; 21(8): 891-7.
16. Усов К. И. *О проблеме влияния приема пищи на эффективность и переносимость противотуберкулезных препаратов*. Сборник научных трудов Ангарского государственного технического университета. 2022; 1: 238-242.

CZU: 616.24-002.5:615.33]-036.1

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.39>

PROFILUL DE SIGURANȚĂ AL MEDICAMENTELOR ANTITUBERCULOASE

Lucia ȚURCAN, dr. în șt. med., conf. univ.,**Lilia PODGURSCI**, dr. în șt. med., conf. univ.,**Tatiana RAKOVSKAIA**, student-doctorand an.IV, asist. univ.,**Artur SAITOV**, stud. an. VICatedra de Farmacologie și farmacologie clinică, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu”*e-mail: lucia.turcan@usmf.md*

Rezumat.

Studierea profilului de siguranță a medicamentelor antituberculoase prezintă o prioritate în elaborarea unui regim de tratament cât mai eficient și cu un grad înalt de tolerabilitate pentru pacienți. Dezvoltarea reacțiilor adverse a medicamentelor antituberculoase continuă să rămână una din cauzele principale de complianță joasă sau chiar abandonarea tratamentului administrat. Depistarea, raportarea și analiza aprofundată a efectelor adverse asociate administrării medicamentelor antituberculoase, atât pentru medicamentele de prima linie, cât și de linia a doua, servește drept garant al unui tratament reușit.

Cuvinte cheie: preparate antituberculoase, reacții adverse medicamentoase, hepatotoxicitate, neurotoxicitate, isoniazida, rifampicina, linezolid.

Summary. Safety profile of antituberculosis drugs.

Studying the safety profile of antituberculosis drugs is a priority for the development of a treatment regimen as efficient as possible and with a high degree of tolerability for patients. The development of side adverse reactions of antituberculosis drugs continues to remain one of the main causes of low compliance or even abandonment of the administered treatment. The detection, reporting and analysis of adverse effects associated with the administration of antituberculosis drugs, both for first-line and second-line drugs, serves as a guarantee of successful treatment.

Keywords: antituberculosis drugs, side effects, hepatotoxicity, neurotoxicity, isoniazid, rifampicin, linezolid.

Резюме. Профиль безопасности противотуберкулезных препаратов.

Изучение профиля безопасности противотуберкулезных препаратов является приоритетной задачей при разработке схемы лечения, максимально эффективной и с высокой степенью переносимости для больных. Развитие побочных эффектов противотуберкулезных препаратов продолжает оставаться одной из основных причин низкой приверженности или даже отказа от назначаемого лечения. Выявление, сообщение и углубленный анализ побочных эффектов, связанных с применением противотуберкулезных препаратов, как препаратов первой, так и второй линии, служит гарантией успешного лечения.

Ключевые слова: противотуберкулезные препараты, побочные эффекты, гепатотоксичность, нейротоксичность, изониазид, рифампицин, линезолид.

Introducere.

Tuberculoza continuă să rămână o provocare pentru sistemul de sănătate publică la nivel global, prezentând anual o rată înaltă de îmbolnăvire și decese. Tratamentul tuberculozei este complicat de dezvoltarea reacțiilor adverse medicamentoase (RAM), care conduc la micșorarea complianței tratamentului sau chiar intreruperea acestuia. Un factor importat este identificarea pacienților care prezintă un risc crescut de reacții adverse, cum ar fi consumatorii de alcool, tutun, substanțe potențial toxice, precum și un șir de comorbidități, precum afecțiunile hepatice, renale, cardiace, diabetul zaharat, etc. Profilul efectelor ad-

verse ale antituberculoaselor este amplificat și la pacienții cu tratament HIV/SIDA concomitent și/sau la cei tratați cu medicamente de linia a doua pentru TB multirezistentă [25, 32].

Monitorizarea regulată a indicatorilor clinici și de laborator, în special la inițierea tratamentului, este foarte importantă pentru a minimiza incidența și severitatea efectelor adverse și impactul acestora asupra aderenței la tratament. Monitorizarea și gestionarea efectelor adverse cauzate de medicamentele antituberculoase sunt componente esențiale ale programelor OMS de control al TB, în special TB cu rezistență multiplă la medicamente.

Scopul studiului.

Analiza incidenței și spectrului manifestărilor reacțiilor adverse la medicamentele antituberculoase și identificarea soluțiilor pentru asigurarea unui tratament eficient și inofensiv.

Materiale și metode.

Au fost studiate datele bibliografice naționale și internaționale din baze de date Pubmed, EMBASE, Google și Google scholar, din anul 2008 până în prezent, privind reacțiile adverse ale preparatelor antituberculoase și metodele de management ale acestora.

Rezultate și discuții.

Conform datelor statistice reacțiile adverse la administrarea medicamentelor antituberculoase se dezvoltă aproximativ la 80% din pacienți. Utilizarea regimului combinat din mai multe medicamente, precum și durata îndelungată de tratament (peste 6-9 luni), sporesc riscul dezvoltării RAM. Cunoașterea pacienților din grupa de risc contribuie la instituirea unui regim medicamentos adecvat, cu minimizarea incidenței și severității reacțiilor adverse cunoscute, care pot apărea în special în primele săptămâni de tratament. Printre pacienții din grupa de risc pot fi menționați pacienții cu vârsta peste 60 ani, starea nutrițională precară, sexul feminin, fumatul, abuzul de alcool, abuzul de substanțe stupefiante, maladiile concomitente, precum afecțiunile hepatice preexistente (hepatitele virale, boala alcoolică a ficatului, steatoza non-alcoolică, ciroza hepatică, hepatitele toxice etc.), afecțiunile renale, afecțiunile SNC și periferice, dereglări hematologice, diabetul zaharat, etc [2, 5, 6, 23, 26, §30].

Identificarea particularităților farmacologice responsabile de dezvoltarea RAM. Cunoașterea particularităților farmacodinamice și farmacocinetice ale medicamentelor antituberculoase servesc drept garant al instituirii unui monitoring clinic și de laborator în vederea prevenirii, minimizării și managementului reacțiilor adverse medicamentoase (RAM). Identificarea interacțiunilor medicamentoase clinic semnificative, de asemenea, constituie o abordare relevantă în managementul RAM. Pentru fiecare medicament antituberculos sunt caracteristice propriile mecanisme de apariție a reacțiilor adverse și manifestări clinice ale acestora. Patogeneza acestor complicații diferă de la un medicament la altul. În cele mai dese cazuri dezvoltarea efectelor adverse sunt asociate cu efectul toxic al medicamentului asupra proceselor metabolice și/sau asupra diferitelor organe și sisteme. Manifestările clinice ale reacțiilor toxice depind în mare măsură de structura chimică a medicamentelor, care determină într-o anumită măsură specificitatea lor organotropă, precum și de doza medicamentului,

durata cursului de tratament, comorbiditățile și vârsta pacienților. O altă cauză a apariției reacțiilor adverse este sensibilitatea crescută la administrarea repetată a medicamentelor antituberculoase.

Analiza prevalenței și spectrului manifestărilor clinice ale reacțiilor adverse la medicamentele antituberculoase este foarte importantă în vederea optimizării managementului acestora. Conform datelor statistice din studiile efectuate la nivel internațional frecvența dezvoltării reacțiilor adverse la medicamentele antituberculoase de prima linie variază de la 8% la 85%. Acest fapt se explică prin diferențele existente în definiții ale terminologiilor de Reacție Adversă Medicamentoasă (RAM), gradul de raportare și obiectivitatea comunicării: raportarea de către pacient (subiectiv) sau medic (obiectiv-bazat pe dovezi clinice, inclusiv investigațiile de laborator, precum și complexitatea raportării (toate RAM sau doar RAM grave. Comorbiditățile asociate, cum ar fi diabetul zaharat și co-infecția HIV, determină variații în utilizarea medicamentelor antituberculoase specifice, inclusiv dozajul și, de asemenea, implică și interacțiuni medicamentoase clinic relevante, cu creșterea riscului de dezvoltare a RAM. Totodată, este de menționat faptul, că RAM grave au o incidență mult mai joasă (2%-8%), comparativ cu cele ușoare sau minore. Tratamentul tuberculozei multidrogrezistente este complicat prin necesitatea de asocieri noi de medicamente cu un profil de toxicitate ridicat și prelungirea duratei curei de tratament până la 24-27 luni. Prevalența reacțiilor adverse, observată în diferite studii efectuate la nivel mondial pentru medicamentele antituberculoase de linia a doua, variază de la 69% la 96%. Cauza acestei diferențe este similară cu cea a preparatelor de linia întâia, cu adăugarea faptului că regimurile pentru tuberculoza multidrogrezistentă (TB-MDR) conțin diverse combinații de preparate de linia a II-a, inclusiv medicamente mai noi, cum ar fi Bedaquilin (Bdq) și Delamanid (Dlm). Pentru medicamentele noi rata de raportare a RAM este de regulă mult mai înaltă, deoarece se efectuează monitorizarea reacțiilor adverse în cadrul Programelor de cercetare, apoi în faza a IV-a studiilor clinice post-marketing [1,34].

Dereglările gastrointestinale. Dereglările digestive precum disconfort gastric, greață, vomă, diaree, dureri abdominale, sunt una dintre cele mai frecvente reacții adverse raportate la administrarea medicamentelor antituberculoase. Gravitatea simptomelor poate varia de la manifestări ușoare, până la complicații periculoase pentru viață. Conform datelor raportate în diferite studii clinice, întreruperea tratamentului din această cauză nu a survenit, doar spitalizarea pacienților în unele cazuri [19,23].

Hepatotoxicitatea. Hepatotoxicitatea prezintă o altă reacție adversă frecventă și semnificativă a preparatelor antituberculoase, în special în cazul terapiei combinate. Preparatelor antituberculoase după gradul hepatotoxicității se divizează în: remedii cu potențial mare (isoniazida, rifampicina, rifabutina, pirazinamida, etionamida, protionamida, acidul para-aminosalicilic) și mic sau foarte mic (streptomycină, canamicină, amikacina, capreomicina, etambutol, ofloxacină, levofloxacină, ciprofloxacină, cicloserina). Particularitățile tratamentului antituberculos predispune la dezvoltarea afecțiunilor hepatice datorită utilizării de durată a preparatelor antituberculoase (peste 6-9 luni), precum și folosirii concomitente a medicamentelor ce potențează hepatotoxicitatea și fac dificilă identificarea preparatului responsabil de leziunea hepatică. Atât doza medicamentelor antituberculoase, în special pentru isoniazidă (H), rifampicină (R) și pirazinamidă (Z), cât și hipersensibilitatea la preparate, ar putea fi cauza dezvoltării hepatitelor. Un mecanism aditiv sau sinergic în dezvoltarea hepatotoxicității poate fi inducerea enzimelor hepatice cu creșterea acumulării metaboliților toxici. Hepatitele induse de preparatele antituberculoase, de asemenea, pot fi determinate de fenotipul acetilator și de polimorfismul genetic, inclusiv al citocromului P-450 (CYP 2E1 etc.), glutatión-S-transferazei (GST) și a complexului de histocompatibilitate clasa II (HLA-DQ-alele) [31]. Manifestările hepatotoxicității pot fi asimptomatice (creșterea tranzitorie a AlAT); hepatită medicamentoasă (similară hepatitei virale); steatoză hepatică non-alcoolică; hepatită granulomatoasă; coleastă și afecțiune hepatică acută. Determinarea gradului severității hepatotoxicității medicamentelor în studiile clinice se efectuează conform criteriilor recomandate de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) în dependență de activitatea alaninaminotransferazei (AlAT): gradul I (minim) – AlAT sub 2,5 norme (51-125 U/L); gradul II (mic) – AlAT între 2,5 -5 norme (126-250 U/L); gradul III (moderat) – AlAT între 5-10 norme (251- 500 U/L); gradul IV (sever) – AlAT peste 10 norme (peste 500 U/L) [3, 12, 15, 20, 21,37].

Dereglări neurologice. Neurotoxicitatea este o reacție adversă frecventă și se manifestă prin nevrită periferică, nevrită optică, polineuropatie, parestezii, amețeli, ataxie, euforie, agitație, encefalopatie, depresie, psihoză, convulsii - în dependență de medicamentul administrat. Conform datelor statistice, neuropatia periferică apare la aproximativ 20% dintre pacienții tratați cu Isoniazidă (H) [7].

Un alt medicament antituberculos de prima linie care provoacă neuropatie periferică este Etambutolul (E), dar cu o frecvență mult mai rară în comparație cu

Isoniazida. Într-un studiu realizat de Koju și colab., neuropatia periferică a fost raportată doar la 18,57% dintre pacienți. Tot odată, conform datelor literaturii de specialitate, apariția neuropatiei periferice este raportată mai rar în cazul dozelor recomandate de H, utilizate în strategia DOTS. Într-un studiu clinic desfășurat de Shinde și colab., din 893 pacienți care au început tratamentul cu antituberculoase de prima linie, doar 5,04% dintre pacienți au prezent neuropatie periferică, iar 0.22% au dezvoltat psihoză acută [24]. Neuropatia periferică a fost, de asemenea, asociată cu medicamentele antituberculoase de linia a doua - Linezoliul (Lzd), Etionamida (Eto), Cicloserina (Cs) și rareori Fluorchinolone.

Etambutol poate provoca scăderea acuității vizuale, precum și perceperea culorilor, în special verde, din cauza nevritei optice. Nevrita retrobulbară este cea mai semnificativă reacție adversă la administrarea E, poartă caracter reversibil în majoritatea cazurilor și este dependentă de doză și durata tratamentului, dar poate deveni ocazional ireversibilă, rezultând în handicap vizual permanent, în special la populația în vârstă. Incidența nevritei retrobulbare la pacienții care au administrat doze peste 35 mg/kg/zi de E, mai mult de 2 luni constituie 18%, la subiecții care au primit 25 mg/kg/zi – 6%, iar pacenții cu 15 mg/kg/zi - sub 1%. Nevrita optică se observă rar după administrarea Isoniazidei (H) și a medicamentelor antituberculoase de linia a doua, cum ar fi: Lzd și capreomicina (Cm). Nevrita optică indusă de Lzd este de obicei ireversibilă. La Cicloserină este caracteristic în special afectarea sistemul nervos central, cu cefalee, anxietate, tulburări de somn și memorie, iar în cazuri rare este posibilă psihoza acută. Fluorochinolonele pot provoca leziuni toxice ale SNC în 1-2% cazuri și se manifestă prin cefalee, amețeli, surditate, tulburări de somn și foarte rar convulsii. După administrarea ofloxacinei și ciprofloxacinei au fost descrise cazuri de psihoză acută [27].

Ototoxicitate. Ototoxicitatea este caracteristică în special aminoglicozidelor și este asociată cu disfuncția aparatului vestibular și a nervului auditiv, ca urmare a acumulării progresive în limfa urechii interne. Se dezvoltă ca urmare a lezării perechii VIII de nervi cranieni (3-14%). Vestibulotoxicitatea este mai frecventă la utilizarea streptomycină și se poate dezvolta după câteva zile și chiar săptămâni de la începerea tratamentului, manifestată prin amețeli, greață, vomă, nistagmus, dezechilibru. Cohleotoxicitatea este caracteristică în special pentru kanamicină și amikacină la administrarea parenterală. Datele audiometriei raportate în diferite studii sugerează că incidența ototoxicității asociată administrării Streptomycină

poate atinge de la 4,8% până la 36 % în dependență de doze și durata administrării [22]. Pierderea auzului a fost raportată și la sugari, mamele cărora au primit tratament antituberculos cu Streptomycină în timpul sarcinii. Mai multe studii au demonstrat un potențial ridicat de RAM cu necesitatea suspendării medicamentelor în 19-60%, la tratamentul tuberculozei cu rezistență multiplă cu medicamente antituberculoase de linia a doua [6].

Această prevalență ridicată poate fi explicată prin diagnosticarea precoce a RAM și potențialul toxic crescut al asocierilor de medicamente în cazul programelor de tratament al tuberculozei rezistente la medicamente (PMDT) Baghaei și colab [5].

Nefrotoxicitatea. Efectul negativ al medicamentelor antituberculoase asupra rinichilor se datorează unui șir de factori. Afecțiunile toxice ale rinichilor se dezvoltă în principal în sistemul tubular-interstițial, preponderent în tubii proximali. În primul rând, multe medicamente antituberculoase sunt excretate prin rinichi și se creează concentrații foarte mari în sistemul tubular. În al doilea rând, metabolismul și biotransformarea anumitor medicamente au loc în rinichi. Mai des se formează produse netoxice, dar uneori metaboliții sunt mai toxici decât medicamentul administrat. În al treilea rând, toate reacțiile alergice, de hipersensibilitate, care pot surveni după utilizarea oricărui medicament antituberculos, pot provoca leziuni renale. În cazul terapiei îndelungate este posibilă dezvoltarea candidozei rinichilor și al tractului urinar. Adesea, evoluția cronică a tuberculozei duce la amiloidoză secundară a rinichilor, care contribuie la exacerbarea efectelor adverse ale medicamentelor antituberculoase. Aminoglicozidele produc efecte toxice renale datorită acumulării în tubii renali. Astfel de efecte sunt mult mai frecvente la persoanele în vârstă și la pacienții cu afecțiuni renale preexistente. Administrarea îndelungată a aminoglicozidelor, hepatotoxicitatea, deshidratarea, hipotensiunea arterială și utilizarea concomitentă a medicamentelor nefrotoxice sunt alți factori ce potențează riscul dezvoltării toxicității renale. Riscul efectului nefrotoxic este mai mic și variază în jur de 2% în cazul utilizării Streptomycină, iar pentru medicamentele injectabile precum Canamicina (Km), Amicacina (Am) și Capreomicina (Cm), utilizate pentru tratamentul tuberculozei cu rezistență multiplă, incidența efectului nefrotoxic reprezintă 6,7%. Toxicitatea renală a fost raportată și pentru Etambutol (E), Pirazinamid (Z) și Cicloserina (Cs). Medicamentele noi, precum Bedaquilin (Bdq) și Delamanid (Dlm), sunt considerate inofensive pentru tratamentul tuberculozei cu rezistență multiplă la pacienții cu insuficiență renală [36].

Reacții adverse medicamentoase imunologice și hematologice. Conform datelor disponibile administrarea de Rifampicină este asociată cu dezvoltarea leucopeniei, purperei trombocitopenice, anemiei hemolitice, în special la administrarea dozelor intermitente. Deasemenea, au fost raportate și eozinofilia, agranulocitoza, vasculita, neutropenia, nefrită interstițială acută și șocul septic la 0,1% dintre pacienți. Studiile asiatice au raportat, că există reacții alergice la administrarea preparatelor antituberculoase de prima linie cu o incidență de 2,02% - 2,35%, iar RAM hematologice - 0,7%. Se consideră, că la baza dezvoltării acestor efecte stau mecanismele imunologice. Există cazuri izolate de raportare a trombocitopeniei după administrarea Pirazinamidei (Z), Isoniazidei (H) și Etambutol (E) și, deasemenea, sunt atribuite fenomenelor imunologice. Streptomycină este foarte rar asociată cu dezvoltarea trombocitopeniei. Cele mai frecvente reacții adverse hematologice sunt asociate cu administrarea Linezolidă, cu o incidență a raportării de 11,8%. Alte reacții adverse, cum ar fi pancitopenia și mielosupresia sunt mai puțin frecvente în comparație cu trombocitopenia. Aceste RAM hematologice sunt dependente de doză și de obicei, reversibile după managementul clinic [9, 14, 35].

Cardiotoxicitate. Cardiotoxicitatea a fost raportată prin prelungirea intervalului QTc pe electrocardiogramă (ECG) după administrarea fluorochinolinelor, în special moxifloxacină (Mfx), macrolidelor - Claritromicină (Clr), Clotrimazol (Cfz), Bedaquilin (Bdq) și Delamanid (Dlm). Factorii de risc în dezvoltarea cardiotoxicității cu prelungirea intervalului QTc includ vârstnicia, sexul feminin, afecțiunile cardiace, inclusiv congenitale și dobândite, dezechilibru electrolitic și utilizarea concomitentă a altor medicamente cu potențial cardiotoxic. Pentru Bedaquilin rezultatele căutărilor sistematice au demonstrat o tolerabilitate bună, cu întreruperea administrării din cauza reacțiilor adverse în 3,4% și din cauza prelungirii intervalului QTc în 0,6% [18].

Artralgie. Pirazinamida (Z) și Etambutolul (E) sunt două medicamente antituberculoase care au fost asociate cu raportarea artralgiei în rezultatul hiperuricemiei la pacienții care nu sufereau de gută [11]. Tulburarea metabolismului purinei cu reținerea acidului uric și hiperuricemia pot surveni și pot provoca accese de pseudoguta. Responsabil de efectul hiperuricemic este principalul metabolit al Pirazinamidei - acidul pirazinoic, oxidat de xantin oxidaza, care inhibă secreția de acid uric. Hiperuricemia a fost raportată în 43-100% dintre pacienții tratați cu Z (singur sau în combinație). Crizele de gută au fost, de asemenea, asociate cu pacienții tratați cu Z. Etambutolul dease-

menea, poate provoca hiperuricemie prin scăderea clearance-ului renal al acidului uric, dar o face mai puțin constant și la un grad mai mic decât Z. Într-un studiu realizat de Dhingra et al referitor la pacienții care administrau terapia DOTS s-au raportat artralгии și dureri generale la aproximativ 35% dintre pacienți. Cu toate acestea, într-un studiu realizat de Shinde et al, artralgia a fost observată doar în 0,67%, ceea ce a fost mai mic comparativ cu incidența de 2,57% raportată la pacienții chinezi care administrau aceeași terapie [17,24]. În cazul tratamentului tuberculozei cu rezistență multiplă artralgia a fost raportată în special după administrarea asociată de fluorchinolone - Levofloxaina (Lfx) și Bedaquilina (Bdq) [8, 13].

Reacții adverse cutanate la medicamente. Sunt descrise diverse afecțiuni ale pielii după administrarea pirazinamidei (Z), cum ar fi erupție maculopapulară, eritem multiform, dermatită exfoliativă, erupții cutanate și eozinofilie cu simptome sistemice (DRESS). Printre medicamentele antituberculoase de prima linie, Z, este cea mai frecventă cauză a reacțiilor adverse cutanate (2,38%), urmată de S (1,45%), E(1,44%), R (1,23%). Până acum, nu există vreo asociere certă între insuficiența renală preexistentă și creșterea incidenței reacțiilor adverse cutanate. Administrarea de H poate cauza producerea anticorpilor și apariția lupusului eritematos la 1% de pacienți, de asemenea, se poate agrava lupusul eritematos preexistent. Erupțiile cutanate au fost, de asemenea, raportate și pentru medicamentele antituberculoase de linia a doua, inclusiv și cele mai noi, precum Bedaquilin (Bdq) și Delamanid (Dlm) [10, 18, 28, 29].

Managementul reacțiilor adverse asociate administrării medicamentelor antituberculoase reprezintă o componentă esențială în vederea asigurării unei aderențe adecvate la regimul de tratament recomandat cu un pronostic favorabil. În vederea realizării acestui obiectiv, OMS a implementat principiile de farmacovigilență în cadrul programelor naționale de control al tuberculozei la nivel global. Conform definiției OMS, Farmacovigilența este „știință și activitățile legate de detectarea, evaluarea și prevenirea reacțiilor adverse sau a oricărei alte probleme legate de medicamente”. Obiectivul Farmacovigilenței este de a optimiza farmacoterapia pacientului prin evaluarea corelației beneficiu/risc. Supraveghere de rutină a RAM conform unui protocol special este o parte integrală a programelor naționale care ar trebui realizate prin raportare bazată pe simptome urmată de investigații de laborator. Monitorizarea RAM trebuie să fie frecventă și mai intensă în special în rîndurile pacienților cu risc crescut.

Un sistem de clasificare a fost conceput pentru a evalua gravitatea tuturor tipurilor de RAM, în vederea asigurării acurateții și complexității datelor colectate.

Acest sistem include cinci clase:

1. Gradul 1: Simptome ușoare care necesită doar observație și nicio intervenție;
2. Gradul 2 Simptome moderate care necesită intervenție medicală, cum ar fi medicamente auxiliare;
3. Gradul 3: Simptome severe cu incapacitatea de a desfășura activități sociale sau funcționale, necesitând intervenție medicală sau chiar spitalizare;
4. Gradul 4: Simptome care pun viața în pericol, cu incapacitatea de a efectua îngrijiri medicale de bază care necesită intervenție medicală sau spitalizare pentru a preveni afectarea permanentă, dezabilitate sau deces;
5. Gradul 5: Moartea asociată RAM.

Conceptul de monitorizare activă a securității medicamentelor pentru tratamentul tuberculozei (TB) și management (aDSM) a fost introdus de OMS pentru a oferi supraveghere activă și pentru detectarea reacțiilor adverse majore sau severe asociate cu noi regimuri de tratament, în special pentru tuberculoza cu rezistență multiplă și extinsă, precum și în asigurarea unui tratament eficient și inofensiv cu medicamentele noi, care necesită o monitorizare clinică și de laborator riguroasă și stematică [33].

Concluzii

1. Preparatele antituberculoase se caracterizează printr-un spectru vast de reacții adverse medicamentose, care se manifestă mai frecvent și sever în primele săptămîni de la inițierea tratamentului.
2. Identificarea și minimizarea factorilor ce sporesc riscul dezvoltării RAM reprezintă un element important în profilaxia acestora.
3. Incidența RAM este mult mai înaltă în cazul tratamentului tuberculozei MDR, cînd se asociază medicamente antituberculoase cu potențial toxic sporit.
4. Programele internaționale și naționale de raportare și management al RAM reprezintă elementul cheie în asigurarea unui tratament eficient și inofensiv al tuberculozei și garantul aderenței pacientului la acest tratament.
5. Elaborarea medicamentelor noi, cu un profil de siguranță mai puțin toxic și eficient pentru tuberculoza cu rezistență multiplă, continuă să rămînă o provocare a secolului nostru.

Bibliografie

1. Arbex M., de Castro Lima Varella M., de Siqueira H., de Mello FAF. *Anti-tuberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations*. Part 1: first-line drugs. J Bras Pneumol. 2010;36:626-640.
2. Athira B., Manju C., Jyothi E. *A study on adverse drug reactions to first line antitubercular drugs in DOTS*

- therapy. *International Journal of Pharmacology and Clinical Sciences*. 2015;4(1):7–11.
3. Bacinschi N., Alexandru S., Donica A., Nepoliuc L., Ceban S., Crivenco L. *Hepatotoxicitatea preparatelor antituberculoase*. Revistă științifico-practică Sănătate publică, Economie și Management în medicină. 2020; 1(83), p.12.
 4. Baghaei P., Tabarsi P., Chitsaz E., et al. *Incidence, clinical and epidemiological risk factors, and outcome of drug-induced hepatitis due to anti-tuberculous agents in new tuberculosis cases*. *Am J Therapeut*. 2010;17:17-22.
 5. Baghaei P., Tabarsi P., Dorriz D., et al. *Adverse effects of MDRTB treatment with a standardized regimen: a report from Iran*. *Am J Therapeut*. 2011;18:p.29-34.
 6. Carroll M., Lee M., Cai Y., et al. *Frequency of adverse reactions to first- and second-line anti-tuberculosis chemotherapy in a Korean cohort*. *Int J Tuberc Lung Dis*. -2012;167:961-966.
 7. Chhetri A., Saha A., Verma S., Palaian S., Mishra P., Shankar P. *A study of adverse drug reactions caused by first line anti-tubercular drugs used in Directly Observed Treatment, Short course (DOTS) therapy in western Nepal, Pokharan*. *J Pak Med Assoc*. 2008;58:531-536.
 8. Diacon A., Pym A., Grobusch M. et al. *Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline*. *N Engl J Med*. 2014;371:723-732.
 9. Garg R., Gupta V., Mehra S., Singh R., Prasad R. *Rifampicin induced thrombocytopenia*. *Indian J Tuberc*. 2007;54:94-96.
 10. Garg R., Verma S., Mahajan V., Prasad R. *Exfoliative dermatitis secondary to ethambutol and pyrazinamide*. *Internet J Pulm Med*. 2008;9:1.
 11. Gerdan G., Nurullah A., Ucan E., Bulac Kir S. *Paradoxical increase in uric acid level with allopurinol use in pyrazinamide-induced hyperuricemia*. *Singap Med J*. 2013;54:p.125-128.
 12. Jeong I., Park JS., Cho YJ. et al. *Drug-induced hepatotoxicity of anti-tuberculosis drugs and their serum levels*. *J Korean Med Sci*. 2015 Feb;30(2):167-72.
 13. Kang BH., Jo KW., Shim TS. *Current status of fluoroquinolone use for treatment of tuberculosis in a tertiary care hospital Korea*. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2017;80:143-152.
 14. Kant S., Verma SK., Gupta V., Anand SC., Prasad R. *Pyrazinamide induced thrombocytopenia*. *Indian J Pharmacol*. 2010;42:108-109.
 15. Khalili H., Dashti-Khaviadaki S., Rasolinejad M. et al. *Anti-tuberculosis drugs related hepatotoxicity: incidence, risk factors, pattern of changes in liver enzymes and outcome*. *Daru*. 2009, v.17, N.3, p.163-167.
 16. Kurniawati F., Sulaiman SAS., Gillani SW. *Adverse drug reactions of primary anti-tuberculosis drugs among tuberculosis patients treated in chest clinic*. *International Journal of Pharmacy and Life Sciences*. 2012;3(1):1331–1338.
 17. Lv X., Tang S., Xia Y., et al. *Adverse reactions due to directly observed treatment strategy therapy in Chinese tuberculosis patients: a prospective study*. *PLoS One*. 2013;8, p.65037.
 18. Potter JL., Capstick T., Ricketts WM., Whitehead N., Kon OM. *AUK-based resource to support the monitoring and safe use of anti-tuberculosis drugs and second-line treatment of multidrug-resistant tuberculosis*. *TB Drug Monographs*. 2015:90-96.
 19. Prasad R., Singh A., Srivastava R., et al. *Adverse drug reaction in the treatment of multi drug resistant tuberculosis*. *Indian J Tuberc*. 2016;63:106-114.
 20. Ramappa V., Aithal G.P. *Hepatotoxicity Related to Anti-tuberculosis Drugs: Mechanisms and Management*. *Clin Exp Hepatol*. 2013, Mar; 3(1): 37–49.
 21. Richardson M. et al. *Influence of genetic variants on toxicity to anti-tubercular agents: a systematic review meta-analysis (protocol)*. *Systematic Review*. 2017, 6, p. 142.
 22. Sarin R., Behera D., Khanna A., Singh V., Narang P., Deepak TS. *Second-line injectable induced ototoxicity in drug resistant tuberculosis: a systematic review of Indian studies*. *Indian J Tuberc*. 2019;66:279-287.
 23. Schnippel K., Firnhaber C., Berhanu R., Page-Shipp L., Sinanovic E. *Adverse drug reactions during drug-resistant TB treatment in high HIV prevalence settings: a systematic review and meta-analysis*. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72:1871-1879.
 24. Shinde KM., Pore SM., Bapat TR. *Adverse reactions to first-line anti-tuberculous agents in hospitalised patients: pattern, causality, severity and risk factors*. *Indian J Med Specialities*. 2013;4:1-4.
 25. Singh A., Prasad R., Balasubramanian V., Gupta N., Gupta P. *Prevalence of adverse drug reaction with first-line drugs among patients treated for pulmonary tuberculosis*. *Clinical Epidemiology and Global Health*. 2015;3:80–90.
 26. Sinha K., Marak IT., Singh W. *Adverse drug reactions in tuberculosis patients due to directly observed treatment strategy therapy: experience at an outpatient clinic of a teaching hospital in the city of Imphal, Manipur, India*. *The Journal of Association of Chest Physicians*. 2013;1(2):50.
 27. Tang S., Yao L., Hao X., et al. *Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China*. *Eur Respir J*. 2015;45:161-170.
 28. Tawanda G. *Chemotherapy of Tuberculosis, mycobacterium Avium Complex Disease and Leprosy*. Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of the Therapeutics. 12th ed. McGraw Hill Med; 2011:1559.
 29. Vedove CD., Del Giglio M., Schena D., Girolomoni G. *Drug induced lupus erythematosus*. *Arch Dermatol Res*. 2009;301:99-105.
 30. Verma R., Mahor GR., Shrivastava AR., Pathak P. *Adverse drug reactions associated with first-line anti-tubercular drugs in a tertiary care hospital of Central India: a study of clinical presentations, causality and severity*. *Asian J Pharm Clin Res*. 2014;7(5):140–143.
 31. World Health Organisation. *Global tuberculosis report 2016*. Geneva, Switzerland: WHO; 2016/CDS/TB/2016.8.
 32. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2018*. Geneva: WHO; 2018/CDS/TB/2018.20.

33. World Health Organization. *WHO Consolidated Guidelines on Drug-Resistant Tuberculosis Treatment*. Geneva: WHO; 2019 (WHO/CDS/TB/2019.7)
34. Wu S., Zhang Y., Sun F., et al. *Adverse events associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis*. Am J Therapeut. 2016;23:p.521-530.
35. Yakar F., Yildiz N., Yakar A., Kilicaslan Z. *Isoniazid-and rifampicin-induced thrombocytopenia*. Multi-discip Respir Med. 2013;8:13.
36. Yang TW., Park HO., Jang HN., et al. *Side effects associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis at a tuberculosis referral hospital in South Korea: a retrospective study*. Medicine (Baltimore). 2017;96, p.7482.
37. Вольф С. Б. *Нежелательные побочные реакции на химиотерапию туберкулеза*. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2016; 3, с.141-146.

CZU:616.22-002.5-085

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.40>

TUBERCULOZA LARINGELUI – ASPECTE DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

Elena TUDOR¹, dr. în șt. med., conf. cercet., membru-cor al AȘMM,

Vasile CABAC², dr. în șt. med., conf. univ.,

Ana Maria BUDU², medic resident,

Daniela CERNEV², asist. univ.,

Victor OSMAN³, dr. în șt. med.

¹IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldova

²IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

³IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Mosneaga”

e-mail: eltudor@yandex.ru

Rezumat.

Tuberculoza este o boală cronică infecțioasă și transmisibilă, cauzată de *Mycobacterium tuberculosis*. Reprezintă cea mai frecventă patologie granulomatoasă care afectează laringele. În majoritatea cazurilor este secundară tuberculozei pulmonare. Tuberculoza laringiană constituie o problemă de sănătate publică ca urmare a modificărilor tiparului clinic al bolii care conduce frecvent la diagnosticare greșită și tardivă, cu tratament întârziat, ceea ce determină creșterea riscului de contagiune. Scopul acestei lucrări este de a evidenția aspectele de diagnostic și de tratament al tuberculozei laringelui.

Cuvinte cheie: tuberculoză, tuberculoza laringelui, diagnostic, tratament, diagnostic diferențial, cancer laringian.

Summary. Tuberculosis of the larynx – aspects of diagnosis and treatment.

Tuberculosis is a chronic infectious and transmissible disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*. It represents the most common granulomatous pathology affecting the larynx. In most cases it is secondary to pulmonary tuberculosis. Laryngeal tuberculosis is a public health problem due to changes in the clinical pattern of the disease that frequently leads to misdiagnosis and delayed treatment, which increases the risk of contagion. The purpose of this paper is to highlight the diagnostic and treatment aspects of laryngeal tuberculosis.

Keywords: tuberculosis, laryngeal tuberculosis, diagnosis, treatment, differential diagnosis, laryngeal cancer.

Резюме. Туберкулез гортани – аспекты диагностики и лечения.

Туберкулез – хроническое инфекционно-трансмиссивное заболевание, вызываемое микобактерией туберкулеза. Это наиболее распространенная гранулематозная патология, поражающая гортань. В большинстве случаев это вторично по отношению к туберкулезу легких. Туберкулез гортани представляет собой проблему общественного здравоохранения из-за изменения клинической картины заболевания, что часто приводит к ошибочному диагнозу и несвоевременному лечению, что увеличивает риск заражения. Цель данной статьи – осветить аспекты диагностики и лечения туберкулеза гортани.

Ключевые слова: туберкулез, туберкулез гортани, диагностика, лечение, дифференциальный диагноз, рак гортани.

Introducere.

Tuberculoza laringelui (TBL) este cea mai frecventă boală granulomatoasă a laringelui și apare cel mai frecvent secundar tuberculozei pulmonare, deși poate fi localizată în laringe ca leziune primară fără nici o implicare pulmonară [1]. În era pre-antibiotică, TBL era percepută ca o boală fatală [2]. În anii 1920, în Anglia, TBL era considerată a fi cea mai frecventă boală a laringelui [2, 3]. Cu apariția medicamentelor antituberculoase, incidența tuturor formelor de TB a scăzut. Spre sfârșitul secolului al XX-lea, TBL a fost readusă în atenție prin rapoarte care indică o schimbare a tabloului clinic, în special în țările dezvoltate.

Scop.

Evidențierea aspectelor de diagnostic și de tratament al tuberculozei laringelui.

Material și metode.

S-a selectat și sintetizat sursele din bazele de date științifice PubMed, Hinari, Google Scholar cu privire la tuberculoza laringelui, în special aspecte de diagnostic, diagnostic diferențial, tratament.

Rezultate și discuții.

La începutul secolului al XX-lea incidența tuberculozei laringiene constituia 25-30% din pacienții infectați [4]. Actualmente, tuberculoza laringelui reprezintă circa 1% din numărul total de cazuri [5, 6].

Tuberculoza laringelui poate rezulta din diseminarea bronhogenă directă, hematogenă sau limfatică [8, 9]. În cazurile de diseminare bronhogenă, bacilii acido-resistenți din spută infectează mucoasa laringiană prin contact direct, iar simptomele sunt similare cu cele din cazul tuberculozei pulmonare. Boala progresa treptat din porțiunea posterioară a laringelui. Cu toate acestea, pe cale hematogenă sau limfatică, răspândirea este rapidă cu simptome laringiene predominante precum disfonie și odinofagie, iar leziunile sunt frecvent întâlnite în epiglotă și laringe anterior și, uneori, la nivelul faringelui, palatului moale și amigdalelor [7]. Nu totdeauna are loc o corespundere a gravității procesului laringian și procesului pulmonar. Uneori, sunt prezente schimbări specifice în laringe, dar în pulmon procesul tuberculos se dezvoltă mai târziu [10].

Simptomele și semnele clinice sunt nespecifice, cu un debut progresiv și insidios sugestiv de laringită catarală. Disfonia este rapid progresivă, uneori intensă, ducând la afonie, prezentă la momentul diagnosticului de la 85% până la 100% din cazuri [11]. Disfonia de gradul I se caracterizează prin răgușeala intermitentă, de gradul II – răgușeala permanentă, stabilă; III – afonie [12, 13].

Odinofagia este raportată de la 25% până la 50% din cazuri, chiar și în stadiile incipiente ale bolii, și, într-o măsură mai mică, disfagia, dispneea, stridorul, tusea și hemoptizia. Severitatea odinofagiei este corelată cu gradul de implicare a pliurilor ariei epigloteice și a hipofaringelui. Tusea este variabilă, în funcție de leziuni. De obicei, este tuse laringiană uscată cu o senzație de corp străin asociată cu hemoptizie. Hemoptizia e de scurtă durată, în caz dacă durează mai mult de o zi, atunci cauza poate fi în căile respiratorii inferioare [13].

Dispneea constituie un simptom extrem de rar, reflectând o boală avansată. Este asociată cu extinderea leziunilor laringiene, mai frecvent întâlnit în cazurile cu afectare bilaterală sau cu afectarea a patru sau mai multe locuri anatomice ale laringelui, din cauza îngustării mai mari a lumenului laringelui, reducând spațiul respirator. Dispneea în repaus se relaționează cu gradul de implicare pulmonară a TB, deoarece se detectează asociere între acest simptom și amploarea leziunii laringiene [14].

Semnele sistemice sunt adesea minore în formele primare de tuberculoză laringiană și alterarea stării generale (febră, astenie, scădere în greutate) se observă în mod esențial în formele avansate cu odinofagie intensă.

Diagnostic. Tuberculoza laringelui trebuie suspectată la orice bolnav cu tuberculoză pulmonară și considerată în diagnosticul diferențial la toți bolna-

vii cu tumori laringiene. Boala poate prezenta forme clinice diferite [15]. Toate regiunile laringelui pot fi afectate, însă există o predilecție pentru comisura posterioară, aritenoidi și corzile vocale. În general, la laringoscopie, mucoasa laringelui apare hiperemiată, edemațiată și neregulată. Uneori se poate manifesta sub forma unei monocordite, alteori sub formă ulcerativă sau infiltrativ-ulcerativă. Mucoasa laringelui este umedă, palidă și murdară, aspect rar întâlnit în cancerul laringelui.

Diagnosticul tuberculozei laringelui se face prin examen clinic, laringoscopie, videolaringoscopie, radiografia laringelui și toracică, biopsie din leziunile laringiene și specimen de pe laringe, examenul sputei. Leziunile ulcerative pot fi întâlnite și în lupusul vulgar, sifilis și cancer. Frecvent, tuberculoza laringelui se poate asocia și cu cancerul laringelui [16]. Laringoscopia, videolaringoscopia rămâne cheia diagnosticului [17, 18, 34]. Prin examenul bacteriologic se izolează *M. tuberculosis* din specimene laringiene și biopsiile examinate bacteriologic și histologic care confirmă diagnosticul. Testul Xpert MTB/RIF nu este un test sensibil pentru diagnosticul TB laringelui [19].

Examenul histologic demonstrează foliculul tuberculos clasic compus dintr-o zonă centrală de cazeție înconjurată de celule epitelioid și limfocite, în special de celule gigantice Langhans [20, 35]. În seria publicată de Lecointre, diagnosticul histologic a fost ușor de stabilit în 94% din cazuri: prezența leziunilor foliculare, a celulelor epitelioid, a celulelor Langhans și a necrozei cazeoase confirmă diagnosticul [21]. Alte caracteristici histopatologice, cum ar fi o abundență deosebită de celule rotunde, prezența câtorva celule epiteliale și caracteristicile precoc ale organizării foliculare sunt semne care sugerează diagnosticul. În unele cazuri, raportul histologic indică un aspect inflamator nespecific. În cazul când raportul histologic este vag și incert, trebuie efectuate biopsii suplimentare, deoarece leziunea poate corespunde fie unui cancer care invadează țesuturile mai profunde, fie tuberculozei laringelui.

Conform unor cercetări [22, 23, 36] se atestă trei categorii morfologice pentru leziunile tuberculozei laringelui. Prima categorie este reprezentată de leziuni inflamatorii exsudative nespecifice caracterizate prin edem tisular sau tumefacție hiperemică asociată cu suprafețe netede sau acoperite cu cantități mici de exudat (fig. 1A). A doua categorie implică leziuni ulcerative caracterizate prin ulcere mucoase și submucoase care implică uneori pericondriul și cartilajul structurilor profunde, în special cele ale cartilajului epiglotic și aritenoid. Ulcerele au un aspect principal asemănător mușcăturii de insecte, însoțit de cantități mari de exudație gri, iar bazele ulcerului sunt

compuse în principal din țesut de granulație (fig. 1 B). Eroziunile ulcerative severe duc uneori la defecte tisulare (fig. 1C). A treia categorie este reprezentată de leziunile exofitice care sunt în esență granuloame tuberculoase care se manifestă sub formă de mase hiperplazice cu suprafețe rugoase (fig. 1D). Țesuturile fibroase hiperplazice care infiltrază leziunile în stadiile avansate ale infecției cu *M. tuberculosis* ar putea duce la contracturi cicatrice (fig. 1E).

Tomografia computerizată (CT) cu contrast, comparativ cu examenul radiologic, rămâne o examinare de referință, care relevă leziuni difuze, bilaterale, fără distrugerea arhitecturii laringiene și, în unele cazuri, amputarea marginii libere a epiglotei, ceea ce este foarte sugestiv pentru tuberculoză. Scanarea CT permite, de asemenea, evaluarea topografică precisă și stadializarea leziunilor din regiunea subglotică

în cancerul laringelui, precum și evaluarea oricăror complicații în special stenoza glotică sau subglotică [24, 25].

În cazul când există o suspecție de tuberculoză a laringelui este necesar de un examen complex, care va confirma natura primară a tuberculozei laringelui. Istoric personal și familial de tuberculoză și a oricăror semne clinice de tuberculoză, radiografie toracică, fibrolarigobronhoscopie, examenul microbiologic și molecular genetice rapide a sputei, a sucului gastric, proba Mantoux, testul de eliberare a interferon-gamma IGRA.

Diagnosticul diferențial. Principalul diagnostic diferențial pentru tuberculoza laringelui este cancerul laringelui, care poate avea o prezentare clinică, endoscopică și chiar histologică înșelătoare (tab. 1) [15, 26, 37].

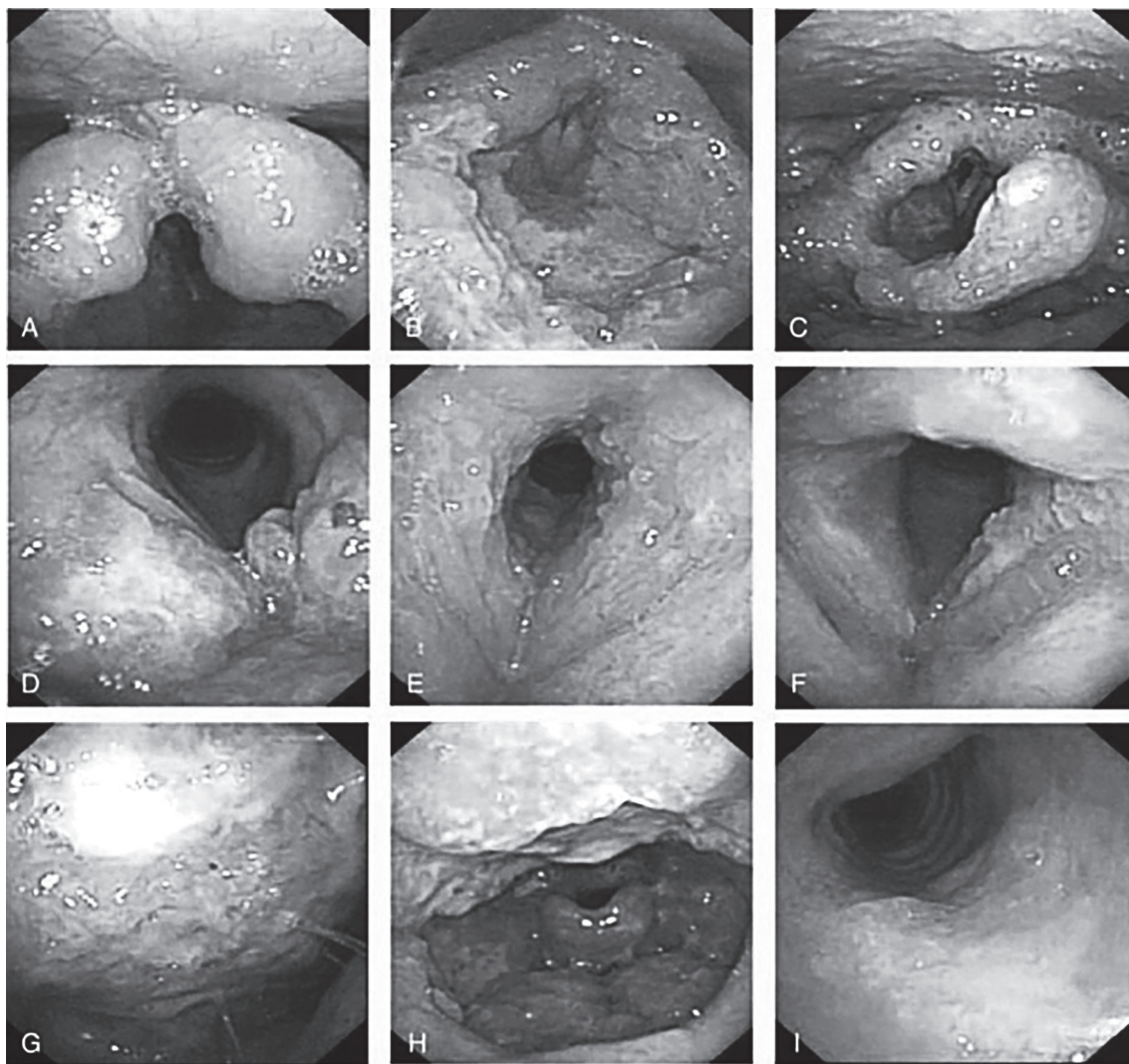


Figura 1. Categoria morfologică a leziunilor TBL: (A) Leziune inflamatorie nespecifică: regiunea aritenoidă a prezentat edem palid cu suprafață netedă. (B) Leziune ulcerativă: ulcere extinse cu aspect asemănător mușcăturii de insecte localizate în epiglota, corzi vocale false bilaterale și pliul ariepiglotic. (C) Eroziunea a jumătate din epiglota cauzată de ulcere severe. (D) Leziune exofitică: hiperplazie granulomatoasă și masă localizată în false corzi vocale. (E) Fibroza și contractura cicatricială a glotei și subglotei. (F) Leziunea exofitică a fost limitată la corda vocală stângă. (G) Tuberculoza nazofaringelui. (H) Tuberculoza orofaringelui. (I) Tuberculoza traheei principale.

Tabelul 1.

Diagnostic diferențial al tuberculozei laringelui cu cancerul de laringe

	TB laringelui	Cancerul laringelui
Vârsta	40-60 ani	>55 ani
Sex	Bărbați> Femei	
Disfonie	Dură, insonoră, progresivă, intensă	Lemnoasă, dură, progresivă
Simptome	Disfonie, odinofagie, disfagie	
Durata simptomelor	1-6 luni	
Factori de risc	Antecedente familiale de TB, HIV. Abuz de alcool, fumat	Infecția HPV Expunerea la vopsea, radiații, azbest. Abuz de alcool, fumat
Regiunile implicate	Toate regiunile, preponderent corzile vocale, partea posterioară, partea posterioară	regiunile supraglotice 2%, regiunile glotice 98%
Examen histologic	Prezența leziunilor foliculare, a celulelor epitelioide, a celulelor Langhans și a necrozei cazeoase	Carcinom scuamos. Carcinom în situ. Cancerul pavimentos (spinocelular). Cancerul verucos (pavimentos). Cancerul din celule fuziforme (pavimentos). Adenocarcinom Carcinom adenochistos. Carcinoid. Cancerul nediferențiat. Alte forme
Examenul bacteriologic	M. tuberculosis	-
Video laringoscopie	1. Leziune inflamatorie exsudativă 2. Leziuni ulcerative 3. Leziuni exofite	Leziune exofită/leziune ulerativă perforată, localizată preponderent în partea anterioară a glotei. Sângerează la atingere
CT	Modificări difuze în laringe, fără eroziunea cartilajului, +/- implicare pulmonară.	Determină extensia tisulară profundă a tumorii primare, metastaze la distanță.
Răspuns la tratament antibuberculos	+	-

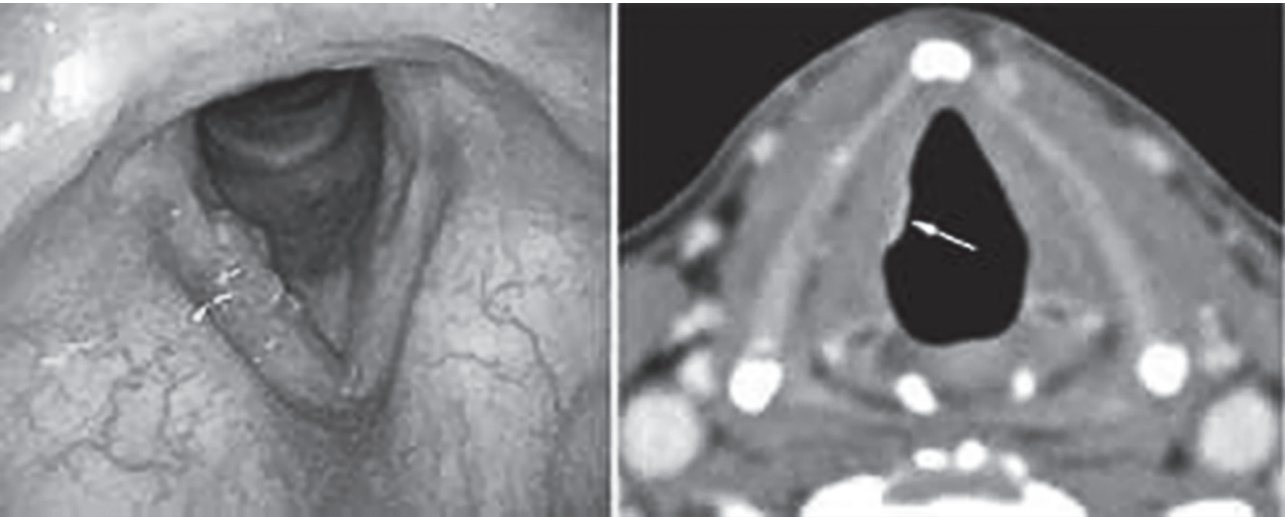


Figura 2. Cancer laringian glotic precoce, vizibil pe o cordă vocală la endoscopie (imagine din stânga, săgeată albă) ca excrescențe, iar pe CT (imagine din dreapta, săgeată albă) ca o densitate anormală a țesuturilor moi [17].

Cancerul laringelui este diagnosticul cel mai frecvent suspectat în prezența unei leziuni ulcerante, papilomatoase sau pseudoneoplazice, în special la pacienții cu antecedente de abuz de alcool și fumat. O îndoială poate persista chiar și după examinarea histologică a biopsiilor atunci când acestea cuprind doar straturi superficiale. Biopsiile trebuie repetate atunci când examenul histologic este neconcludent. De asemenea, este important de avut în vedere, că cancerul și tuberculoza pot coexista la același pacient. În literatura de specialitate au fost raportate mai multe cazuri de carcinom concomitent și tuberculoză [26]. Unii autori chiar consideră că tuberculoza poate predispuce la carcinom, deși transformarea malignă a sechelelor tuberculoase nu a fost demonstrată (fig. 2). Reducerea nivelului de tuberculoză și cancer de laringe depinde de activitatea medicilor de la medicina primară [27].

Este important, ca tuberculoza laringelui să fie inclusă în diagnosticul diferențial și cu toate celelalte boli cronice benigne inflamatorii și neinflamatorii ale laringelui. Dintre bolile granulomatoase care afectează laringele, cele care sunt mai relevante clinic sunt sarcoidoza, laringita fungică, granulomatoza Wegener, lepra, sifilisul și rinoscleromul [28]. În sarcoidoză, granulomele sunt de obicei discrete, necazeizante, cu prezența ocazională de asteroizi și corpi Schaumann. În granulomatoza cu poliangită se întâlnește vasculita cu granulome necrozante alături de manifestări sistemice. Implicarea laringelui de către infecțiile fungice este mai frecventă în stările imunocompromise și profilurile fungice pot fi de obicei apreciate pe colorațiile hematoxilina și eozină. În laringita hiperplastică circumscrisă, procesul, în spațiul interaritenoidian e localizat strict la mijloc, însă infiltratul tuberculos este localizat asimetric.

Tratament. Leziunile laringiene de TB răspund rapid la regimurile de tratament antituberculos standard. Se raportează că laringele își revine la aspectul normal în medie în 18 săptămâni [30]. Calitatea vocii se ameliorează după tratamentul antituberculos la majoritatea pacienților [20]. Imobilitatea corzilor vocale datorată fibrozei și aderenței poate produce răgușeală permanentă la o minoritate de pacienți [31]. O astfel de eventualitate se întâmplă atunci când boala rămâne nediagnosticată și netratată pentru perioade lungi, ceea ce are ca rezultat pagube semnificative. În timp ce TB laringelui poate imita carcinomul, coexistența TB laringelui și carcinomul este raportată de la 1% până la 2% din cazuri. În aceste cazuri, unii autori recomandă administrarea tratamentului anti-TB timp de cel puțin 3-6 săptămâni înainte de inițierea tratamentului pentru carcinom laringian [22].

Tratamentul tuberculozei laringelui se efectuează conform PCN „Tuberculoza la adult”, care include chi-

mioterapie antituberculoasă în baza culturilor și rapoartelor de sensibilitate la medicamente cu asocierea inhalatiilor cu preparate antituberculoase [32]. Intervenția chirurgicală, cum ar fi traheostomia, laringectomia parțială sau completă sau laringotraheoplastia poate fi necesară în cazurile cu formare de abces și boală progresivă care nu răspunde la terapia medicamentoasă [7, 33]. Obstrucția căilor respiratorii, deși este rară, chiar și în cazurile fulminante poate necesita traheostomie pentru ameliorare. O mare importanță are dieta neiritantă, bogată în vitamine și limitarea efortului vocal.

Concluzie

Diagnosticarea precoce a tuberculozei laringelui este importantă pentru a planifica atât strategiile terapeutice, cât și cele de sănătate publică. Principalul simptom al tuberculozei laringelui este disfonia. Tuberculoza laringelui trebuie suspectată la orice bolnav cu disfonie, tuberculoză pulmonară și considerată în diagnosticul diferențial la toți bolnavii cu tumori laringiene și cu toate celelalte boli cronice benigne inflamatorii și neinflamatorii ale laringelui. Pentru diagnosticarea tuberculozei laringelui sunt importante efectuarea examinărilor suplimentare, realizate în echipă multidisciplinară, pentru confirmarea diagnosticului și a exclude tuberculoza pulmonară. Tratamentul se efectuează cu preparate antituberculoase în baza testelor de sensibilitate la medicamente.

Bibliografie.

1. Pisarenco S., Haidarlî I., Tudor E., Jurja L., Bugaian V., Roșca S. *Depistarea tuberculozei în cadrul strategiei DOTS*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2007, nr. 3(12), pp. 38-42. ISSN 1857-0011.
2. Thomson S. *The Mitchell Lecture on tuberculosis of the larynx: its significance to the physician*. Delivered before the Royal College of Physicians of London, November 6th, 1924. British Medical Journal. 1924; 2(3332):841-844.
3. Auerbach O. *Laryngeal tuberculosis*. Arch Otolaryngol. 1946;44:191-201.
4. Williams RG, Douglas-Jones T. *Mycobacterium marches back*. J Laryngol Otol. 1995, 109: 5-13.
5. Nalini B, Vinayak S. *Tuberculosis in ear, nose, and throat practice: its presentation and diagnosis*. Am J Otolaryngol. 2006, 27: 39-45.
6. Topak M, Oysu C, Yelken K, Sahin-Yilmaz A, Kulekci M. *Laryngeal involvement in patients with active pulmonary tuberculosis*. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2008, 265: 327-330.
7. Tudor E., Sandul A., Haidarlî I., Rotaru Gh., Țîmbalari V., Brinza G. *Tuberculoza nazofaringelui*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2006, nr. 2(6), pp. 89-91. ISSN 1857-0011.
8. Rizzo PB, Da Mosto MC, Clari M, Scotton PG, Vaglia A, Marchiori C. *Laryngeal tuberculosis: an often forgotten diagnosis*. Int J Infect Dis. 2003 Jun;7(2):129-31.

9. Kandiloros DC, Nikolopoulos TP, Ferekidis EA, Tsangaroulakis A, Yiotakis JE, et al. () *Laryngeal tuberculosis at the end of the 20th century*. J Laryngol Otol. 1997;111: 619-621.
10. Cabac V., Scutelnic L., Istratenco A. *Evaluarea manifestărilor laringiene în boala de reflux gastro-esofagian*. Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”, 2012, nr. 4(13), pp. 272-276. ISSN 1857-1719.
11. Porras Alonso E, Martín Mateos A, Perez-Requena J, Avalos Serrano E. *Laryngeal tuberculosis*. Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord). 2002;123(1):47-48.
12. Cabac V., Scutelnic L. *Evaluarea disfoniei. Păstrarea vocii sănătoase*. Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”, 2011, nr. 4(12), pp. 275-281. ISSN 1857-1719.
13. Tudor E. *Tuberculoza laringelui*. Materialele Conferinței a X a Ftiziopneumologilor din RM. Actualități în diagnosticul și tratamentul tuberculozei și bolilor pulmonare nespecifice. Chișinău, 2004, p. 66 –69.
14. Reis JG, Reis CS, da Costa DC, Lucena MM, Schubach Ade O, Oliveira Rde V, Rolla VC, Conceição-Silva F, Valet-Rosalino CM. *Factors Associated with Clinical and Topographical Features of Laryngeal Tuberculosis*. PLoS One. 2016 Apr 14;11(4):e0153450.
15. Raj R, Sud P, Saharan N, Virk RS. *Laryngeal tuberculosis: a neglected diagnosis*. BMJ Case Rep. 2022 Feb 7;15(2):e248095.
16. Eltilib M, Boyd W, Saramago I, Askin F, Zamora C. *Laryngeal tuberculosis mimicking malignancy: A case report*. Clin Case Rep. 2020 Apr 21;8(7):1209-1212.
17. Schiff Bradley A. *Laryngeal Cancer*. 2022. <https://www.merckmanuals.com/professional>
18. Cabac V. *Rolul videostrobolaringoscopiei în diagnosticul patologiei laringiene*. Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”, 2008, nr. 4(9), pp. 234-237. ISSN 1857-1719.
19. Matimba A, Moncho M, Musoke J, Seedat RY. *Diagnosis of laryngeal tuberculosis in a high TB burden area*. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020 Jul;277(7):2137-2140.
20. Yelken K, Guven M, Topak M, Gultekin E, Turan F. *Effects of anti-tuberculosis treatment on self assessment, perceptual analysis and acoustic analysis of voice quality in laryngeal tuberculosis patients*. J Laryngol Otol. 2008. 122:378–382.
21. Leroux-Robert, J., and De Brux, J. *Larynx et hypopharynx*. Chapter 16, in Histopatologie O.R.L. et cervico-faciale. Monographies d'histopathologie, Masson, Paris, New York, Barcelone, Milan, 1976, pp. 291–294.
22. Kaplan MH, Armstrong D, Rosen P. 1974. *Tuberculosis complicating neoplastic disease. A review of 201 cases*. Cancer 33:850–858.
23. Swain SK, Behera IC, Sahu MC. *Primary laryngeal tuberculosis: our experiences at a tertiary care teaching hospital in Eastern India*. J Voice 2019;33: 812. e819-812.e814.
24. Moon WK, Han MH, Chang KH, Im JG, Kim HJ, Sung KJ, Lee HK. *CT and MR imaging of head and neck tuberculosis*. Radiographics. 1997. Mar-Apr;17(2):391-402.
25. El Kettani NE, El Hassani M, Chakir N, Jiddane M. *Primary laryngeal tuberculosis mimicking laryngeal carcinoma: CT scan features*. Indian J Radiol Imaging. 2010 Feb;20(1):11-2.
26. Lin CJ, Kang BH, Wang HW. *Laryngeal tuberculosis masquerading as carcinoma*. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2002 Nov;259(10):521-3.
27. Popa V., Antohi I., Cabac V., Osman V., Gariuc E., Ivasi O. *Rolul medicului de familie în diagnosticarea tumorilor de laringe*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2007, nr. 4(13), pp. 73-74. ISSN 1857-0011.
28. Kirtane MV, de Souza CE. *Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery series*. First edition. India: Thieme; 2013.
29. Topak M, Oysu C, Yelken K, Sahin-Yilmaz A, Kulekci M. *Laryngeal involvement in patients with active pulmonary tuberculosis*. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2008. 265:327–330.
30. Osman V. *Tehnici microchirurgicale endoscopice cu instrumente „Reci” și cu LASER CO2 în tratamentul afecțiunilor benigne ale corzilor vocale*. Arta Medica, 2006, nr. 4(19), pp. 28-34. ISSN 1810-1852.
31. Getson WR, Park YW. *Pathologic quiz case 2. Laryngeal tuberculosis*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1992;118:878–879, 881.
32. Alexandru S., Vilc, V., Tudor E., Donica A., Sain D., Nalivaico N., Crudu V., David A., Ustian A., Kulcițaia S., Rotaru-Lungu C. PCN-123. *Tuberculoza la adult*. Chișinău, 2020. 152 p.
33. Osman V. *Contribuție la rezolvarea chirurgicală a paraliziei bilaterale de corzi vocale în aducție*. Curierul Medical, 2008, nr. 1(301), pp. 24-26. ISSN 1875-0666.
34. Richter B, Fradis M, Köhler G, Ridder GJ. *Epiglottic tuberculosis: differential diagnosis and treatment. Case report and review of the literature*. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2001 Feb;110(2):197-201.
35. Schluger N.W. *Changing approaches to the diagnosis of tuberculosis*. Am J Respir Crit Care Med, 164 (2001), pp. 2020-2024.
36. Shin JE, Nam SY, Yoo SJ, et al. *Changing trends in clinical manifestations of laryngeal tuberculosis*. Laryngoscope 2000;110:1950–3.
37. Pandiyan H, Sivanand N, Sathish Kumar S. *Isolated Laryngeal Tuberculosis: a Diagnostic Dilemma*. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2022 Oct;74 (Suppl 2):2308-2310.

CZU: 616.24-002.5-091:340.66

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.41>

TUBERCULOZA: TRECURT ŞI PREZENT

Igor IVANES¹, doctorand,**Aurelia USTIAN¹**, dr. în şt. med, prof. consultant**Constantin IAVORSCHI^{1,2}**, dr. hab. în şt. med., prof. cercet., acad. AŞMM¹Disciplina Pneumologie şi alergologie, IP Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie “Nicolae Testemiţanu”,²IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganu”, Chişinău, Republica Moldova*e-mail: ivanesigor@gmail.com*

Rezumat.

Tuberculoza este o boală infecţioasă gravă şi răspândită la nivel global, cauzând un număr semnificativ de decese în fiecare an. Aceasta continuă să reprezinte o provocare majoră pentru sistemul de sănătate şi necesită eforturi susţinute de control şi prevenţie. Scopul acestei lucrări a fost de a analiza aspectele istorice ale tuberculozei şi rezultatele programelor de control la nivel mondial şi local. Materialele şi metodele utilizate au implicat cercetarea literaturii de specialitate. Principalele concluzii includ evoluţia istorică a tuberculozei, impactul descoperirilor şi progreselor medicale asupra tratamentului şi controlului bolii, precum şi necesitatea continuă de a implementa strategii eficiente de prevenţie şi tratament.

Cuvinte cheie: tuberculoză, control, epidemiologie, rezistenţa bacteriană, evoluţie istorică, progrese, strategii

Summary. Tuberculosis: past and present

Tuberculosis is a serious infectious disease with a global impact, causing a significant number of deaths each year. It continues to pose a major challenge to the healthcare system and requires sustained efforts for control and prevention. The aim of this study was to analyze the historical aspects of tuberculosis and the outcomes of global and local control programs. The materials and methods involved research of specialized literature. The main conclusions include the historical evolution of tuberculosis, the impact of discoveries and medical advancements on its treatment and control, as well as the ongoing need to implement effective prevention and treatment strategies.

Keywords: tuberculosis, control, epidemiology, bacterial resistance, historical evolution, advancements, strategies.

Резюме. Туберкулез: прошлое и настоящее.

Туберкулез является серьезным инфекционным заболеванием с глобальным распространением, вызывающим значительное количество смертей ежегодно. Он по-прежнему представляет существенную проблему для системы здравоохранения и требует устойчивых усилий по контролю и предотвращению. Цель данного исследования заключалась в анализе исторических аспектов туберкулеза и результатов программ контроля на глобальном и локальном уровнях. Материалы и методы включали исследование специализированной литературы. Основные выводы включают историческую эволюцию туберкулеза, влияние открытий и медицинских достижений на его лечение и контроль, а также необходимость внедрения эффективных стратегий профилактики и лечения.

Ключевые слова: туберкулез, контроль, эпидемиология, бактериальная резистентность, историческая эволюция, достижения, стратегии.

Introducere.

Tuberculoza este una dintre principalele boli infecţioase, care provoacă anual peste un milion de decese în întreaga lume. Toate ţările din lume se luptă împotriva tuberculozei, aplicând recomandările Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (OMS). În această sinteză, sunt analizate aspectele istorice a tuberculozei şi rezultatele programelor de control al tuberculozei la nivel global şi local.

Scopul cercetării a constat în analiza cunoştinţelor istorice despre tuberculoză şi rezultatelor scontate pe parcursul implementării planurilor şi strategiilor pentru controlul tuberculozei propuse OMS.

Materiale şi metode.

Pentru atingerea scopului propus, cu ajutorul motorului de căutare Google Scholar şi a bazelor de date PubMed, Medline, Web of Science, Embase, Hinari conform frazelor-cheie, au fost selectate şi analizate sursele bibliografice.

Rezultate.

Tuberculoza este o boală infecto-contagioasă de lungă durată cu afectarea întregului organism, cu localizare preponderent pulmonară.

Tuberculoza este o boală cunoscută din antichitate, dar care îşi menţine actualitatea. Tuberculoza a atins apogeul epidemiei, cu o mortalitate înaltă pe

toate continentele planetei, pe parcursul secolelor XVII-XVIII și prima jumătate a sec.XIX. Indicatorii epidemiologici (incidența și mortalitatea) au o evoluție ondulară. Odată cu revoluția industrială și migrația populației se atestă o răspândire imensă a tuberculozei pe întreaga planetă.

Tuberculoza (TB) este o amenințare majoră pentru omenire. S-a estimat că această boală a provocat 1.000.000.000 de decese în ultimii 200 de ani.

Rata de deces prin tuberculoza în Europa de Vest la începutul sec. XIX varia între 800-1000 persoane la 100.000 populație [1], [2].

Fără tratament medicamentos disponibil, aproximativ 70% dintre persoanele cu tuberculoză pulmonară cu frotiu de spută pozitiv decedau pe parcursul a 10 ani [3].

Dezvoltarea cunoștințelor despre tuberculoză pot fi repartizate în următoarele etape:

- *Empirică* - când cunoștințele despre tuberculoză erau bazate pe observațiile clinice- din antichitate până în sec. XVIII;

- *Clinico-anatomică* - până la începutul sec XIX. când savantul francez Laennec în 1819 pentru prima dată în baza efectuării autopsiilor persoanelor decedate din cauza tuberculozei, descrie substratul morfopatologic al acestei boli “tuberculum”, fapt ce a dat numire tuberculozei;

- *Preantibacteriană* - sfârșitul sec XIX și anii 40 ai sec. XX - până la apariția chimioterapiei. Descoperirea agentului patogen de către Robert Koch în 1882 și a tuberculei în 1890;

Pentru tratamentul tuberculozei în această perioadă erau utilizați diferiți factori naturali cu scopul ridicării rezistenței organismului față de micobacterii. Astfel, în Germania (1856) a fost fondat primul sanatoriu cu aplicarea curei igienico-dietetice bazată pe o triadă de factori naturali : repaus la pat, alimentație consistentă, aeraj permanent. În anul 1892 savantul Forlanini a introdus în tratamentul bolnavilor de tuberculoză colapsoterapia (pneumotoraxul și pneumoperitoneul artificial), care a contribuit la vindecarea unui număr mare de bolnavi.

În 1895, savantul Röntgen a descoperit razele X cu ajutorul cărora, a fost posibilă diagnosticarea tuberculozei pulmonare și monitorizarea pacienților cu această afecțiune, precum și persoanele suspectate de a avea tuberculoză.

În baza descoperirii de către Koch a tuberculei pentru depistarea tuberculozei, au fost propuse probele alergice cutanate de către Pirquet (1907) și Mantoux (1908). În anul 1921 Calmette și Guérin au descoperit vaccinul BCG, care a pus baza profilaxiei specifice în tuberculoză.

- *Antibacteriană* - anii '50 a sec. XX și > sec. XXI - în 1943 în SUA Waksman și echipa descoperă primul preparat antituberculos - *Streptomycină*, în anii 50 ai sec. XX mai sunt descoperite încă 2 preparate antituberculoase (Izoniazida și PAS - Acidul para-aminosalicilic). Tripla terapie(I, SM, PAS) devine standardul de tratament pentru toate formele de tuberculoză. Din anul 1960 PAS a fost înlocuit de Etambutol, iar din anii 1970 au fost introduse preparatele Rifampicină și Pirazinamidă.

La mijlocul anilor '80 tuberculoza în Europa de Vest și Statele Unite era practic eradicată. Cu toate acestea, la începutul anilor '90 s-a observat o creștere a ratei de infectare în întreaga lume. În Republica Moldova după anii '90, indicatorii epidemiologici au început să crească atingând apogeul incidenței de 133,9/100.000 și mortalitatea 19,1/100.000 locuitori în anul 2005, comparativ cu 39/100.000 și 4,6/100.000 în anul 1990. Cauzele acestei înrăutățiri au fost deteriorarea situației socio-economice, subfinanțarea sistemului antituberculos și accesul redus la medicamentele antituberculoase.

În 1980 Karel Styblo în baza studiilor efectuate în Africa propune Strategia de Tratament Direct Observat Curs Scurt (DOTS). În 1993 OMS a declarat tuberculoza drept o urgență globală și a susținut strategia DOTS, cu următoarele obiective: rata de detectare a peste 70% din cazurile noi (sputa pozitivă) și rata de vindecare de peste 85% cazuri. DOTS a fost recomandată la nivel mondial ca fiind cea mai bună abordare pentru tratamentul și controlul tuberculozei [4, 5, 6].

În Republica Moldova strategia DOTS a fost implementată începând cu anul 2001. Statisticile globale au constatat că doar DOTS nu este suficient pentru a atinge Obiectivele de Dezvoltare ale Mileniului (ODM). Necesitatea unei noi strategii, care să se bazeze pe DOTS și să meargă dincolo de aceasta, a fost recunoscută de către OMS în 2005.

În răspuns la Obiectivele de Dezvoltare ale Mileniului ale Națiunilor Unite (ONU), obiectivul 6C al ODM era să oprească și să inverseze incidența tuberculozei.

În anii 2001-2005 în baza strategiei DOTS a fost implementat Planul Global Stop TB, prelungit în anii 2006-2015 cu două obiective suplimentare: reducerea prevalenței și mortalității tuberculozei cu 50% până în 2015, în comparație cu cifrele din 1990 [7, 8, 9].

Până în 2050 se prevede o incidență globală a tuberculozei mai mică de 1 caz la un milion de locuitori pe an. În mod important, acesta din urmă s-a concentrat pe îngrijirea centrată pe pacient [3].

Problema dezvoltării tuberculozei la pacienții infectați cu HIV a devenit foarte actuală la nivel mondi-

al începând cu sfârșitul anilor '80 și începutul anilor '90. În 1992, experții de la Centrul de Control al Bolilor din SUA au definit coinfecția HIV/tuberculoză ca o pandemie.

Infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV) și rezistența la medicamente sunt principalele obstacole în calea eliminării sau eradicării tuberculozei.

Răspândirea infecției cu HIV a adus modificări radicale în epidemiologia tuberculozei la nivel mondial. Dubla epidemie TB/HIV provoacă probleme serioase și pune în pericol atingerea scopurilor propuse [30]. Infecția cu HIV este cel mai serios factor de risc pentru dezvoltarea tuberculozei la persoanele infectate cu *Mycobacterium tuberculosis*, fiind considerată drept cel mai semnificativ factor de risc în ultimul secol [31]. Diagnosticarea tuberculozei la persoanele care trăiesc cu HIV este dificilă din cauza depistării reduse a micobacteriilor în spută, îndeosebi la bolnavii cu nivel de CD4 < 100 celule/mm³. Cu acest scop în ultimii ani este folosit testul LF-LAM (Lateral flow lipoarabinomannan) în urină [10, 11].

Numărul absolut de cazuri de tuberculoză multidrogrezistentă este în continuă creștere. Accesul redus la medicamente, lipsa măsurilor adecvate de control a infecției, în perioada anilor '90 au contribuit la selectarea în Republica Moldova a tulpinilor MDR de *M. tuberculosis*. La momentul actual în Republica Moldova rezistența primară este de 29% printre cazurile noi și 52% printre cazurile de retratament, iar țara este inclusă în lista celor 30 de țări OMS cu o rată înaltă a tuberculozei multidrogrezistente [12, 13].

Datorită naturii sale infecțioase, răspunsului imunologic complex, progresiei cronice și necesității unui tratament pe termen lung, tuberculoza a prezentat întotdeauna o povară majoră asupra sănătății. În ultimii ani apariția formelor rezistente la mai multe medicamente și epidemia actuală de TB-HIV, asociate cu implicațiile sale sociale grave, tratarea și prevenirea tuberculozei a fost o provocare permanentă pe parcursul istoriei umane [14, 15].

În anul 2014 OMS a elaborat Strategia de Eradicare a Tuberculozei (The End TB Strategy), care a avut ca scop lichidarea epidemiei globale de tuberculoză. Obiectivele specifice pentru 2035 includ reducerea mortalității cu 95% și o reducere de 90% a incidenței tuberculozei în comparație cu nivelurile din 2015 [4].

O altă provocare cu care trebuie să ne confruntăm este efectul globalizării - creșterea dramatică a populației și a mișcărilor individuale care cuprind activități turistice, diaspore de refugiați și, în curând, migranți climatici. Acest "vârtej" continuu are consecințe multiple, cum ar fi un număr tot mai mare de pacienți infectați cu tulpini neendemice, răspândirea

tulpinilor multidrogrezistente (MDR) din țările cu deficit de asistență medicală și spectrul înspăimântător al expansiunii tulpinilor total rezistente la medicamente (TDR) [16, 25].

Pentru a urgenta depistarea formelor rezistente de tuberculoză și a iniția un tratament mai precoce au fost propuse mai multe metode de diagnosticare rapidă. Metoda molecular-genetica GeneXpert MTB/RIF acceptată de către OMS în 2010 a fost pe larg implementată în marea majoritate a regiunilor lumii, inclusiv la nivelul unităților de asistență medicală primară. Această metodă rapidă de apreciere a rezistenței la Rifampicină a demonstrat reducerea timpului de inițiere a tratamentului pentru tuberculoza MDR [17, 18].

Tuberculoza ocupa primul loc în decesele provocate de un singur agent infecțios, însă cu apariția pandemiei COVID-19, ea a trecut pe locul doi. Eforturile depuse de către organizațiile internaționale și programele naționale în ultimele decenii au contribuit la scăderea lentă a indicatorilor epidemiologici în tuberculoză. Din 2020 până în 2021 de tuberculoza au fost salvate 74 mln de vieți omenești la nivel global, însă situația s-a schimbat brusc cu instalarea pandemiei. Atragerea surselor medicale pentru controlul tuberculozei, adresarea insuficientă a pacienților la medicina primară și reducerea administrării tratamentului au contribuit la o scădere artificială în perioada pandemiei a incidenței și mortalității prin tuberculoză. Așadar, în Republica Moldova incidența tuberculozei a scăzut brusc de la 71,7 în 2019 la 43,8 în 2020, iar mortalitatea de la 6,2 la 5,1 la 100.000 populație. Este important că programele naționale de tuberculoza să își intensifice eforturile, iar guvernele și donatorii să investească în măsuri de recuperare. Pandemia a creat oportunități de a înțelege mai bine cum să îmbunătățim accesul la sănătate prin utilizarea tehnologiilor și sistemelor aprobate [19, 20, 27].

Infecția tuberculoasă latentă (ITBL) este definită prin răspuns tuberculinic pozitiv, fără manifestări clinice, radiologice și bacteriologice.

Conform datelor OMS aproximativ 1,7 miliarde de persoane sunt infectate cu *Mycobacterium tuberculosis* la nivel global în 2014. Investițiile în noi instrumente pentru a îmbunătăți diagnosticul și tratamentul celor cu ITBL cu risc de a evolua către boală sunt necesare urgent pentru a aborda acest rezervor latent, dacă se dorește atingerea obiectivului 2050 de eliminare a tuberculozei [29].

În absența unei imunodeficiențe, riscul apariției bolii tuberculoase se estimează la 5-10% din cazuri în primii 3-5 ani ce urmează infecției latente și de 5% pentru restul vieții. Riscul de a dezvolta boala activă crește în condiții de scădere a imunității, la persoanele infectate HIV (7-13% anual). Recomandările Stra-

tegiei End TB a OMS pentru atingerea obiectivului de eliminare a TB sunt identificarea și tratamentul persoanelor cu ITBL aflate la risc pentru progresia spre boală activă [21, 22, 23].

Pentru diagnosticul ITBL și diagnosticul tuberculozei copilului sunt folosite testele de dozare a interferonului gama. Cu acest scop la nivel mondial sunt utilizate două teste IGRA: QuantiFERON TB (QFT) și T-Spot TB (T-Spot)[21].

În rezultatul eforturilor programelor internaționale și naționale eficacitatea tratamentului la sfârșitul sec. XX începutul sec XXI, succesul tratamentului tuberculozei sensibile s-a stabilit în jur de 85%, însă eficacitatea tratamentului tuberculozei rezistente rămâne la nivelul 50-60%. Apariția preparatelor noi (Bedaquilina, Linezolid, Delamanid, Pretomanid) în ultimele 2 decenii au adus speranța de o schimbare esențială în tratamentul bolnavilor cu tuberculoza rezistentă. În rezultatul studiilor clinice în toată lumea au fost create noi scheme de tratament cu o durată scurtă, ceea ce a dat posibilitatea de o complianță mai bună de aderare a bolnavilor la tratament și o majorare a succesului tratamentului. Așadar, schemele de tratament pentru tuberculoza sensibilă vor fi reduse de la 6 la 4 luni (BPamZ - bedaquilina (B), pretomanid (Pa), moxifloxacin (M) and pyrazinamide (Z)), iar pentru tuberculoza rezistentă (BPmL -bedaquilina (B), pretomanid (Pa), Linezolid (L))- de la 18-24 la 6-9 luni [4, 24, 28].

Conform raportului global TB al OMS incidența tuberculozei în anul 2021 a fost în creștere - 10,6 mln (2020 - 10,5 mln) și mortalitatea- 1,6 mln (2020 -1,5 mln), inclusiv 187.000 HIV pozitivi și creșterea cazurilor cu tuberculoză MDR cu 3% (450.000). Tuberculoza la copii a constituit 11%. Aproximativ 1/2 din cazurile suspectate de TB nu sunt identificate.

Discuții.

Tuberculoza o boală cronică infecțioasă, care însoțește omenirea pe tot parcursul istoriei, provocând decese colosale îndeosebi în perioada *preantibacteriană*. Implementarea profilaxiei specifice, a metodelor de depistare a tuberculozei, a preparatelor antituberculoase au contribuit la micșorarea numărului de decese. Tuberculoza s-a răspândit pe planetă neuniform, afectând mai grav țările cu surse economice limitate provocând ascensiuni și declinuri în indicatorii epidemiologici. Strategiile și programele ghidate de ONU și OMS au contribuit la ameliorarea indicatorilor principali prin scăderea incidenței și mortalității a tuberculozei. Metodele noi molecular-genetice apărute în ultimele 2 decenii au dat posibilitatea de a depista formele rezistente de tuberculoză și inițierea mai rapidă a tratamentului. Secvențierea genomului cu aprecierea ex-

tinsă a sensibilității către preparatele antituberculoase va da posibilitatea de a individualiza tratamentul de tuberculoză. Introducerea preparatelor noi în schemele de tratament au contribuit la îmbunătățirea eficacității tratamentului tuberculozei rezistente, iar scurtarea duratei tratamentului au contribuit creșterea aderenței pacienților la tratament. Problemele cheie care stau în calea succesului îndeplinirii strategiei pentru lichidarea tuberculozei la etapa actuală sunt prezența înaltă a bolnavilor TB/HIV și a creșterii majore în toate țările a tuberculozei rezistente. Pandemiile COVID 19 în ultimii ani a provocat noi obstacole în îndeplinirea strategiei de lichidare a tuberculozei propusă de OMS pentru următorii 15-20 ani. Sunt necesare eforturi noi de mobilizare a serviciilor și programelor naționale pentru a atinge aceste scopuri.

Concluzii

În pofida investițiilor relevante și a rezultatelor semnificative obținute până în prezent tuberculoza continuă să reprezinte o boală infecțioasă de importanță majoră și o problemă de sănătate la nivel global.

În rezultatul implementării programelor OMS și naționale pe parcursul anilor incidența și mortalitatea prin tuberculoză a fost în scădere, eficacitatea tratamentului tuberculozei sensibile a atins obiectivele propuse de OMS, iar preparatele noi antituberculoase contribuie la eficacitatea tratamentului formelor rezistente de tuberculoză și permit scurtarea schemelor de tratament.

Îmbunătățirea diagnosticului și tratamentului preventiv a infecției tuberculoase latente micșorează pericolul de trecere a infecției spre boala activă. Metodele molecular genetice contribuie la depistarea rapidă a rezistenței micobacteriilor și micșorarea termenilor de inițiere a tratamentului.

Dubla epidemie TB/HIV și tuberculoza MDR rămân a fi probleme severe și pun în pericol atingerea scopurilor propuse de OMS.

Pandemia COVID 19, factorii sociali, situația economică complicată în multe țări ale lumii, migrația populației pot fi un obstacol în acțiunile multivectoriale pentru atingerea scopurilor strategiei OMS de lichidare a tuberculozei către anul 2035.

La momentul actual este necesară intensificarea eforturilor pentru a recupera efectele negative acumulate în ultimii ani pentru redresarea situației create în serviciul antituberculos.

Bibliografie

1. Migliori G.B. *Tuberculosis: The Essentials*. Fourth Edition. European Respiratory Review, 2011; 20 (120) 125.
2. Paulson T. *Epidemiology: A mortal foe*. Nature 502, S2–S3 2013.

3. Huang F., Zhao Y. Global Control of Tuberculosis: *Current Status and Future Prospects*. Zoonoses. 2022; Vol. 2(1).
4. Migliori, G. B., & Raviglione, M. C. (Eds.). *Essential Tuberculosis*. 2021;
5. Raviglione M. C. Tuberculosis: *The Essentials*, Fourth Edition (Lung Biology in Health and Disease) 4th Edition. 2009;
6. World Health Organization. *Communicable Diseases Cluster*. (1999). What is DOTS? : a guide to understanding the WHO-recommended TB control strategy known as DOTS. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/65979>
7. Stop TB Initiative & Stop TB Partnership. (2002). *The global plan to stop tuberculosis : Stop TB Partnership*. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67355>
8. Stop TB Partnership & World Health Organization. (2006). *The global plan to stop TB, 2006-2015 / Stop TB Partnership*. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43404>
9. Floyd K, Glaziou P, Zumla A, Raviglione M. *The global tuberculosis epidemic and progress in care, prevention, and research: an overview in year 3 of the End TB era*. Lancet Respir Med. 2018 Apr;6(4):299-314.
10. Bjerrum S., Schiller I., Dendukuri N. et al. *Lateral flow urine lipoarabinomannan assay for detecting active tuberculosis in people living with HIV*. Cochrane Database Syst Rev; 2019.
11. Kraef C, Yedilbayev A, Seguy N, et al. *Uptake of the lateral flow urine LAM test in Europe and Central Asia*. Int J Tuberc Lung Dis. 2022 Sep 1;26(9):835-841.
12. Yang C., Sobkowiak B., Naidu V., et al. *Phylogeography and transmission of M. tuberculosis in Moldova: A prospective genomic analysis*. PLoS Med; 19. 2022.
13. Vesga J.F., Hallett T.B., Reid M.J.A., et al., Arinaminpathy N. *Assessing tuberculosis control priorities in high-burden settings: a modelling approach*. Lancet Glob Heal 2019; 7: e585–e595
14. Afanasiev E.I., Russkikh O.E. Современные тенденции в эпидемиологии туберкулеза и ВИЧ-инфекции в мире и в Российской Федерации. RMJ. 2021;3:24–26.
15. Barberis I, Bragazzi NL, Galluzzo L., *The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus*. J Prev Med Hyg. 2017;58(1):E9-E12.
16. Barbier M, Wirth T. 2016. *The evolutionary history, demography, and spread of the Mycobacterium tuberculosis complex*. Microbiol Spectrum 4(4):TBTB2-0008-2016. doi:10.1128/microbiolspec.TBTB2-0008-2016.
17. MALIK, Alina. *The impact of the molecular genetic test on the diagnosis delay and outcome in patients with pulmonary tuberculosis*. In: Moldovan Medical Journal, 2018, nr. 3(61), pp. 3-9.
18. Chesov D., Crudu V., Soltan V., Botnaru V. *Reduction in treatment delay of MDR-TB cases as a result of Xpert MTB/RIF implementation in Moldova*. int j tuberc lung dis 2016; 20: S521.
19. Syunyakova D.A. особенности эпидемиологии туберкулеза в мире и в России в период 2015-2020 гг. аналитический ОБЗОР Social'nye aspekty zdorov'a naselenia / Social aspects of population health [serial online] 2021; 67(3):11.
20. Trajman A, Felker I, Alves LC, et al., *The COVID-19 and TB syndemic: the way forward*. Int J Tuberc Lung Dis. 2022 Aug 1;26(8):710-719.
21. Oancea C. et al. *Tratat de pneumologie pentru medicii rezidenți*, www.umft.ro/editura (2021).
22. Houben RMGJ, Dodd PJ *The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling*. 2016; PLoS Med13(10):e1002152.
23. Menzies N., Swartwood N.; Testa C., et al., *Time Since Infection and Risks of Future Disease for Individuals with Mycobacterium tuberculosis Infection in the United States*. Epidemiology 2021; 32(1):p 70-78.
24. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. *Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment*, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
25. European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. *Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2023 – 2021 data*. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control and Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. 2023.
26. *Global tuberculosis report 2022*. Geneva: World Health organization; 2022. licence: cc BY-NC-SA 3.0 iGo.
27. Shariq M, Sheikh JA, Quadir N, et al., *COVID-19 and tuberculosis: the double whammy of respiratory pathogens*. Eur Respir Rev. 2022 Apr 13;31(164):210264.
28. Mondoni M, Saderi L, Sotgiu G. *Novel treatments in multidrug-resistant tuberculosis*. Curr Opin Pharmacol. 2021 Aug;59:103-115.
29. Shah M, Dorman SE. *Latent Tuberculosis Infection*. N Engl J Med. 2021 Dec 9;385(24):2271-2280.
30. Hamada Y, Getahun H, Tadesse BT, et al., *HIV-associated tuberculosis*. Int J STD AIDS. 2021 Aug;32(9):780-790.
31. Sultana ZZ, Hoque FU, Beyene J, et al., A. *HIV infection and multidrug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis*. BMC Infect Dis. 2021 Jan 11;21(1):51. doi: 10.1186/s12879-020-05749-2. Erratum in: BMC Infect Dis. 2021 Jan 20;21(1):86.

U.D.C.: 616.24-002:616-002.9:612-017.1

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.42>

IMMUNOLOGICAL REACTIVITY AND NATURAL RESISTANCE IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS, TOXOCARIASIS AND TUBERCULOSIS ASSOCIATED WITH TOXOCARIASIS

Angela GUILA, doctorand

PMSI Institute of Phthisiopneumology „Chiril Draganiuc”, Chisinau, Republic of Moldova

e-mail: angelus.spital@gmail.com

Resume.

Introduction. Parasitic diseases continue to affect the population of many countries of the world. About 2 billion people on the planet are infected with helminths, including *Toxocara canis*. Invasion with *Toxocara canis* represents a strong endogenous factor in the formation of the regulatory imbalance of the immune system. The integral evaluation of these indices serves as an important criterion in the diagnosis of toxocarosis and the effectiveness of the applied therapy. In the context of the above, information about research on immune reactivity and natural resistance of tuberculosis patients in association with toxocariasis is of interest.

Material and methods. This article is a systematic review of the relevant literature between the year 2001 and 2022. The material for the study was electronic sources published through the web Medline, EMBASE, Global Health, Scopus and Web of science; PubMed; crossref; Google Scholar and others. The following keywords were used “immunological reactivity”, “natural resistance”, “parasitic diseases”, “*Toxocara canis*”, “tuberculosis and toxocariasis”, “immunity”, “helminthiasis”, “toxocariasis”. Bibliographic resources have been systematized by subject and content. The results were grouped and systematized according to the relevant criteria and the level of scientific evidence.

Results. Parasites, in particular, *Toxocara canis* and *M. tuberculosis* use different mechanisms to alter the immune response, but these mechanisms can interact with significant consequences for the immunological reactivity of each infection. Chronic helminthic infection causes a wide range of changes in the immune system.

Conclusion. The immune reactivity and natural resistance of tuberculosis patients in association with toxocarosis is insufficiently elucidated.

Keywords: parasitic diseases, *Toxocara canis*, tuberculosis, immunity.

Rezumat. Reactivitatea imunologică și rezistența naturală la pacienții cu tuberculoză, toxocaroză și tuberculoză asociată cu toxocaroză

Introducere. Bolile parazitare continuă să afecteze populația multor țări ale lumii. Aproximativ 2 miliarde de oameni de pe planetă sunt infectați cu helminți, inclusiv cu *Toxocara canis*. Invazia cu *Toxocara canis* reprezintă un puternic factor endogen în formarea dezechilibrului reglator al sistemului imunitar. Evaluarea integrală a acestor indici servește ca un criteriu important în diagnosticul toxocarozii și eficacitatea terapiei aplicate. În contextul celor de mai sus, sunt de interes informații despre cercetările privind reactivitatea imună și rezistența naturală a bolnavilor de tuberculoză în asociere cu toxocaroză.

Material și metode. Acest articol este o revizuire sistematică a literaturii relevante între anii 2001 și 2022. Materialul pentru studiu a fost surse electronice publicate prin web Medline, EMBASE, Global Health, Scopus și Web of science; PubMed; crossref; Google Academic. și alții. Au fost folosite următoarele cuvinte cheie „reactivitate imunologică”, „rezistență naturală”, „boli parazitare”, „*Toxocara canis*”, „tuberculoză și toxocaroză”, „imunitate”, „helmințiază”, „toxocaroză”. Resursele bibliografice au fost sistematizate pe subiect și conținut. Rezultatele au fost grupate și sistematizate în funcție de criteriile relevante și de nivelul de evidență științifică.

Rezultate. Paraziții, în special, *Toxocara canis* și *M. tuberculosis* folosesc mecanisme diferite de modificare a răspunsului imun, însă aceste mecanisme pot interacționa cu consecințe semnificative pentru reactivitatea imunologică a fiecărei infecții. Infecția helmintică cronică determină o gama largă de modificări ale sistemului imunitar.

Concluzie. Reactivitatea imună și rezistența naturală a bolnavilor de tuberculoză în asociere cu toxocaroză este insuficient elucidată.

Cuvinte cheie: boli parazitare, *Toxocara canis*, tuberculoza, imunitate.

Резюме. Иммунологическая реактивность и естественная резистентность у больных туберкулезом, токсокарозом и токсокароз ассоциированным с туберкулезом.

Введение. Паразитарные заболевания продолжают поражать население многих стран мира. Около 2 миллиардов человек на планете заражены гельминтами, в том числе *Toxocara canis*. Инвазия *Toxocara canis* представляет собой сильный эндогенный фактор формирования регуляторного дисбаланса иммунной системы. Интегральная оценка этих показателей служит важным критерием диагностики токсокароза и эффективности применяемой

терапии. В связи с вышеизложенным представляют интерес сведения об исследованиях иммунной реактивности и естественной резистентности больных туберкулезом в сочетании с токсокарозом.

Материал и методы. Данная статья представляет собой систематический обзор соответствующей литературы за период с 2001 по 2022 годы. Материалом для исследования послужили электронные источники, опубликованные через веб-интерфейс Medline, EMBASE, Global Health, Scopus и Web of science; PubMed; перекрестная ссылка; Google Scholar. и другие. Использовались следующие ключевые слова: «иммунологическая реактивность», «естественная резистентность», «паразитарные заболевания», «токсокары собак», «туберкулез и токсокароз», «иммунитет», «гельминтозы», «токсокароз». Библиографические ресурсы систематизированы по тематике и содержанию. Результаты были сгруппированы и систематизированы по соответствующим критериям и уровню научной доказательности.

Полученные результаты. Паразиты, в частности *Toxocara canis* и *M. tuberculosis*, используют разные механизмы изменения иммунного ответа, но эти механизмы могут взаимодействовать со значительными последствиями для иммунологической реактивности каждой инфекции. Хроническая глистная инфекция вызывает широкий спектр изменений в иммунной системе.

Заключение. Иммунная реактивность и естественная резистентность больных туберкулезом в сочетании с токсокарозом изучены недостаточно.

Ключевые слова: паразитарные болезни, *Toxocara canis*, туберкулез, иммунитет.

Introduction.

Parasitic diseases are one of the most common diseases. Expectations that by the end of the XX century. most parasitic diseases will be under control, did not pan out. They continue to affect the population of many countries of the world, and primarily the inhabitants of developing countries located in tropical and subtropical climatic zones. In the US, *Toxocara canis* is considered by the Centers for Disease Control as one of the five neglected parasitic infections and is a public health priority. About 2 billion people of the planet are infected with helminths [1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9].

Socially significant infections, which are associated with tuberculosis [2], to which toxocarosis and other pathologies are associated, represent a problem of global importance. This group of infections returned in the era of socio-economic and political reforms and achieved a wide spread against the backdrop of socio-economic instability. The combined effects of the interaction between different pathologies of any etiology and tuberculosis leads to increased morbidity and mortality, increased incidence of adverse reactions and epidemiological consequences [1; 2].

In our country there are no statistical data, the infection being reported sporadically. Toxocarosis can occur in the form of small family outbreaks or in groups of children, especially when the socio-economic and hygienic-sanitary conditions are precarious [10; 4; 11; 12; 13; 14].

Tuberculosis remains a global problem. A feature of tuberculosis is an increase in the prevalence of mycobacteria resistant to antimycobacterial drugs, which leads to a decrease in the quality of treatment and, as a result, to an increase in the mortality rate [15; 16; 17].

The invasion by *Toxocara canis* represents a strong endogenous factor in the formation of the

regulatory imbalance of the immune system, which is manifested by the decrease in phagocytosis indices, the increase in the content of circulating immune complexes and total IgE. The integral evaluation of these indices serves as an important criterion in the diagnosis of toxocarosis and the effectiveness of the applied therapy [18].

One of the reasons for the ineffective treatment of tuberculosis and the replenishment of the contingent of patients with relapses of tuberculosis may be concomitant diseases of infectious etiology [19; 20].

In the context of the above, information about research on the immune reactivity and natural resistance of tuberculosis patients in association with toxocarosis is of interest.

The goal.

To inform about the latest achievements published in studies on immunological reactivity and natural resistance, their violations in patients with tuberculosis, toxocarosis and in the combined form of these diseases.

Material and methods.

This article is a systematic review of the relevant literature between the year 2001 and 2022. The material for the study was electronic sources published through the web interface Medline, EMBASE, Global Health, Scopus and Web of science; PubMed; crossref; Google Scholar. and others. The following keywords were used “immunological reactivity”, “natural resistance”, “parasitic diseases”, “*toxocara canis*”, “tuberculosis and toxocarosis”, “immunity”, “helminthiasis”, “toxocarosis”. The Universal Decimal Classification (UDC) method was used to search for printed sources. Bibliographic resources have been systematized by subject and content. The results were grouped and systematized according to the rele-

vant criteria and the level of scientific evidence [high, low and very low] [21].

Results and discussion.

Helminth infections affect more than 1.5 billion people worldwide, while *Mycobacterium tuberculosis* infects a third of the world's population, resulting in 2 million deaths per year. Although tuberculosis and helminth infections coexist in many parts of the world, and it has been shown that the T-helper type 2 helminth response can affect the host's ability to control mycobacterial infection, it is still unclear whether helminth infections actually have an effect on tuberculosis disease. In tuberculosis, the Th 1 response [IL-12, IFN- γ and TNF- α] is of great importance. In addition, *M. tuberculosis* contains well-described Toll-like receptor ligands that are potent stimulators of many proinflammatory cytokines in vitro [22; 23; 24; 25; 26; 27].

Helminth infections are chronic in nature and can lead to significant morbidity. Chronic helminth infection induces a wide range of immune changes characterized mainly by a predominance of T-helper [Th] type 2 immune response and interleukins IL-4, IL-5, IL-13, which cause B cells to turn on the production of IgE antibodies. Also, helminths can alter the adaptive immune response of the host by the induction of T-regulatory cells [Treg] or the secretion of anti-inflammatory cytokines [IL-10 and transforming growth factor - TGF- β]. These factors could have a significant inhibitory effect on the protective, mycobacterial-induced immune response and/or control of mycobacterial infection. Since the immune response is an important condition for helminth and tuberculosis infections, it is important to know the main mechanisms by which co-helminth infections affect host control of *M. tuberculosis* infection [28; 23; 29].

Parasites, particularly *Toxocara canis*, and *M. tuberculosis* use different mechanisms to alter the immune response, and these mechanisms can interact with significant implications for the immunology of each infection. The literature shows that helminth-infected volunteers exhibit a very low Th1 response and IFN- γ production to *M. tuberculosis* antigens. Helminth infections can alter the Th1 response through stimulation of Th2 and/or Treg cells. Increased Treg function associated with helminth infections may suppress the Th1 response against unrelated antigens. This fact was confirmed by a publication demonstrating that helminthic intestinal coinfection is associated with a decrease in the Th1 response in active tuberculosis. In this regard, it has been shown in a mouse model that subsequent co-infection with *Schistosoma mansoni* results in reduced Th1 in response to *My-*

cobacterium avium, influencing the production of Th1 cytokines. Helminth infection with *M. tuberculosis* has been shown to significantly reduce the *M. tuberculosis*-specific Th1 [IL-12/IFN- γ] response in latent tuberculosis, and that the poor immunogenicity of BCG vaccination in helminth-infected populations has been associated with increased production of TGF- β [30; 31; 32; 33; 6; 34; 35; 36; 37; 38].

Some authors have shown that a DNA vaccine encoding the mycobacterial 65-kDa heat shock protein [DNAhsp65] protected mice and guinea pigs from infection with a virulent strain of *Mycobacterium tuberculosis* and cured mice previously infected with naked DNA [naked DNA] as an intramuscular injection [39; 40].

Immunization with helminth antigens has been shown to enhance the Th2 response in mouse and human models, and helminth infections have been reported to induce suppressor T cells that produce inhibitory cytokines [IL-10], which in turn suppress the immune response [41; 30; 42; 43].

Invasion of *Toxocara canis* does not necessarily lead to increased susceptibility to pulmonary tuberculosis. A possible explanation for these discrepancies in the data may be that the effect of helminthiasis on host response to *M. bovis* BCG depends on the helminth species and/or intensity of infection [44].

Helminthic [schistosomal] infection reduces the effect of BCG vaccination due to the action of the Th2 type of response, and this increases susceptibility to *M. bovis* infection [45].

Parasitic infections such as helminths can prevent vaccines from providing optimal protection. In animal studies, the most affected vaccine was BCG. This result indicates that helminth-related disturbances in vaccine response are more severe with direct than with intrauterine exposure to helminths. Further research is needed to find out if deworming people before vaccination can help improve response [46; 47].

Helminths migrate through mucosal sites, causing tissue damage and induction of a type 2 immune response. Antihelminthic defense is based on the mobilization and activation of multiple immune cells, including type 2 innate lymphocytes [ILC2], basophils, mast cells, macrophages, and hematopoietic stem/progenitor cells. In addition, epithelial cells and neurons are recognized as important regulators of type 2 immunity. Together, these pathways stimulate the host's defense responses, which are necessary for the expulsion of worms and the healing of damaged tissues [48; 49].

The gold standard for diagnosing any helminthiasis is the parasitological method. However, intravital

parasitological diagnosis of toxocariasis is practically impossible, since it is difficult to detect migrating larvae, and it is very difficult to identify them by histological sections [50; 51].

It is known that the evolution of the relationship between the parasite and the host has led to the appearance in endoparasites of specific mechanisms for controlling the physiological status of the host, aimed at restructuring its organism in order to create optimal conditions for the development and reproduction of the parasite. A number of researchers believe that the most common pathological effects of all pathogens of parasitic diseases, primarily helminths, are allergization and immunosuppression. The absence of pronounced specific symptoms of helminthiases and the difficulty in diagnosing them using routine methods lead to low detection and extremely rare identification of helminth infection as an independent disease, which makes this problem relevant for practical healthcare [52; 53].

Toxocariasis is manifested by abdominal, pulmonary syndromes, neurological disorders, eye lesions, eosinophilia, is combined with many lung diseases or occurs under the guise of these diseases. Mediastinal lymphadenopathy can be observed in toxocariasis [56; 55; 56; 57; 58; 59].

The negative impact on human health of toxocar consists of many factors: variability of clinical manifestations, negative impact on the development of post-vaccination immunity, immunopathological reactions of the body, the ability of migrating larvae to transport pathogenic viruses and inhibit spermatogenesis [60].

The antigens of parasites that enter the body cause allergic reactions of an immediate and delayed type. At the same time, there is a phenomenon of molecular [antigenic] mimicry, when the host is „not able to recognize” helminth antigens as „foreign” and does not produce antibodies to them. There is a suppression of the immune response. This is confirmed in studies that show that deworming leads to a decrease in bronchial hyperreactivity, a decrease in allergic inflammation and allergy manifestations [7; 61].

An imbalance of immunological indices develops, reflecting the reduction of the body's resistance and immune deficiency and is in accordance with the opinion regarding the development of immunodepression in most parasitosis [62; 16].

Co-infection with helminths and *Mycobacterium tuberculosis* is common and is thought to influence the risk of developing active tuberculosis. It is known that helminths, unlike tuberculosis, cause a strong Th2 response in the host. However, the direct effect of helminth antigen exposure on host immunity

against tuberculosis is largely unknown. The effect of helminth antigen exposure on early immune control of *Mycobacterium tuberculosis* in monocytes and macrophages was studied. Protein antigens of helminths were used to study the effect of antigen on monocytes, on the differentiation of monocytes into macrophages or mature macrophages in the control of virulent *Mtb* H37Rv. Pre-exposure to peripheral blood mononuclear cells reduced the growth of *Mycobacterium tuberculosis* in monocytes, but neither Th1/Th2 cytokines nor activation markers indicated involvement of T cells. This in vitro model shows how helminth infection directly affects the monocyte-macrophage axis at an early stage before the development of cell-mediated immunity [63].

It is well known that, by modulating various immune functions, host infection can alter the course of associated inflammatory diseases of both infectious and autoimmune etiologies. In addition to the main influence of the commensal microbiota on immune status, exposure of the host to viral, bacterial and/or parasitic microorganisms also has a strong influence on inflammatory diseases in the host, in both beneficial and detrimental ways. Moreover, by altering pathogen control and host tolerance to tissue damage, coinfection can strongly influence the development of concomitant infectious disease [64].

Parasitogenic immunosuppression, acting inhibitory on metabolic processes, enzymatic activity, makes it difficult to absorb chemotherapeutic antiparasitic, antibacterial and other drugs [65; 59; 20].

Diagnosis of toxocariasis today is based on laboratory research methods. One of the constant manifestations of the visceral form of toxocariasis is leukocytosis and persistent long-term eosinophilia up to 30–90%. There is also moderate anemia, hyperproteinemia, hypergammaglobulinemia, high IgE levels. The most informative in the diagnosis of toxocariasis are immunological methods, namely the determination of the titer of specific antibodies of the IgG class to *Toxocara canis* by enzyme immunoassay, which has high sensitivity and sufficient specificity for visceral localization of the helminth - 93.7% and 89.3%, respectively. A correlation has been established between clinical manifestations, the severity of the process, and antibody titers. A titer of specific antibodies of 1:800 and above with a high degree of probability indicates a disease, and titers of 1:200–1:400 indicate the carriage of toxocar in visceral toxocariasis and the pathological process in toxocarosis of the eye. Dispensary observation is established for persons with low titers of antitoxocariasis antibodies, and if clinical signs of the disease appear, specific therapy is recommended. However, it must be remembered that

there is not always a direct correlation between the antibody titer and the severity of the disease, since toxocarosis occurs cyclically with relapses and remissions, and therefore there may be significant fluctuations in clinical, hematological and immunological parameters in the same patient. In addition, false results of the study are also possible: false-positive ones can be observed in patients with echinococcosis, opisthorchiasis [in the acute phase of the disease], the migratory phase of ascariasis; false-negative - with toxocarosis of the eyes, primary immunodeficiency, prolonged course of helminthiasis [66; 67; 68; 69].

Quite often, an excessive number of eosinophils is recorded in the peripheral blood of patients with pulmonary tuberculosis. However, the role of these unique cells in the pathogenesis of tuberculosis infection remains unclear to date. Preferential activation of T-lymphocytes-helpers type 2 [Th2] can cause the formation of eosinophilia, since cytokines responsible for the humoral immune response are involved in the regulation of the processes of proliferation, differentiation and activation of eosinophilic leukocytes. In turn, eosinophils, which have not only cytotoxic, but also pronounced immunoregulatory properties, due to the secretion of a wide range of factors, are able to activate [or deactivate] lymphocytes and cause a polarization of the immune response, directing it along one of the development options - cellular or humoral. Tuberculosis infection in combination with an eosinophilic blood reaction is accompanied by a more pronounced imbalance of cytokines mediating the formation of the Th1- and Th2-immune response. Deficiency of IFN- γ , a key anti-tuberculosis cytokine in patients with pulmonary tuberculosis accompanied by eosinophilia, on the one hand, may be a consequence of the dominance of humoral immune response cytokines, and on the other hand, act as a factor contributing to the development of an eosinophilic blood reaction in pulmonary tuberculosis. The predominance of the activity of humoral mechanisms in tuberculosis associated with eosinophilia, apparently, can be considered as one of the prognostically unfavorable factors in the immunopathogenesis of the underlying disease [68; 69; 70; 71].

The main role in the mechanism of antiparasitic immunity is played by eosinophils. These cells protect the human body in collaboration with IgE, the level of which invariably increases with toxocarosis, as well as with tissue basophils and macrophages. As is known, the proliferation of eosinophils is regulated by T-lymphocytes.

The intravital parasitological diagnosis of toxocarosis is impossible, because the detection of migrating larvae is very difficult, and their identification

after histological sections is very complicated. Not to mention this, the final parasitological diagnosis of toxocarosis is, undoubtedly, only when larvae are detected in tissue biopsies [72].

In connection with this, an important role in the parasitological diagnosis of toxocarosis belongs to indirect laboratory indicators: long-lasting persistent blood eosinophilia, increased IgE concentration in the blood [73].

Toxocara invasion leads both to the activation of the cellular chain and to the activation of the humoral chain of immunity in the patients' body, which is expressed by increasing the cytokine profile of both types, noting that in the pregnant women in the study with low titers, the expression of the clinical manifestations is weaker, and the level of expressiveness of the immune response stronger, than in seropositive people with high titers [74].

The most permanent signs of visceral toxocarosis - high eosinophilia up to leukemoid reactions of the eosinophilic type. The relative level of eosinophilia in some cases can reach 90%. The absolute number of eosinophils can increase to $100 \times 10^9/l$. The total number of leukocytes increases to $15-100 \times 10^9/l$. [75; 76; 9; 77; 64; 72].

Hypereosinophilia as a pathological phenomenon was established at the value of 6% and higher in the blood formula of 13.2% of the 1670 patients with lung lesions, hospitalized at the Institute of Phthisiopneumology in the Republic of Moldova during 2005 and in the first 6 months of in 2006, considering that in some of them, the lung pathology could be determined by the S2 *Toxocara canis* larva. This category of patients was re-examined for the presence of antibodies to the S2 *Toxocara canis* larva in the blood. 221 [13.2%] patients were selected for analysis, of which - 97 [43.9%] men and 124 [56.1%] women. Of these, 76.0% were from villages and 24.0% from cities, the percentage of eosinophils was from 6 to 30%, on average - 9.9%. Of the 221 patients with blood hypereosinophilia - pulmonary tuberculosis - 20 [9.0%]. This category of patients requires mandatory testing as early as possible for the presence of various parasites and especially for the presence of S2 *Toxocara canis* larvae - one of the most widespread helminthiasis with extraintestinal manifestations in our country. It remains to be determined, in which pulmonary pathologies the frequency of detection of antibodies to the S2 *Toxocara canis* larva is higher, to what extent the presence of detected antibodies reflects the parasitological and pathogenic activity, responsible for the pulmonary manifestations, as well as to determine the criteria for prescribing antilarval therapy, duration and its efficiency [12; 13].

Part of the problems in the clinic of parasitic pathologies can be solved by means of immunological methods [59]. Evaluating the performance of chemoprophylactic treatment, comparing the data of the specific response to the pathogen with other indicators of the immune status will allow to forecast the effectiveness of the treatment, because cellular immunity is affected in case of infections, the pathogen of which develops intracellularly in macrophages [tuberculosis and others].

Most frequently, in case of toxocarosis, the lungs are affected. In experimental conditions, it was demonstrated that in mice infected with toxocara, an increased permeability of the pulmonary capillaries is determined in the lungs, inflammatory infiltrates with a predominant content of eosinophils that determine the reactivity of the trachea and IL-5 dependent and CD4+ lymphocytes [78].

In patients admitted to the hospital with suspicion of pseudotuberculosis, in the presence of uncharacteristic symptoms [high eosinophilia, lung damage], it is necessary to carry out a serological examination for toxocarosis [79].

Regression analysis [80] shows a high correlation between tuberculosis and helminthiasis infections [OR . 4.2, 95% CI 2.7–5.9, $P < 0.001$]. The chance of developing tuberculosis increases with the number of types of helminths in a person: in patients infected with one type of helminths it was 4.7 [95% CI 2.5–8.7], and in patients with three or more helminthiasis - 12.2 [95% CI 3.9– 52.6]. The authors concluded that helminthiasis infections can be one of the risk factors for the development of pulmonary tuberculosis. These results may have a major importance in the control of tuberculosis in endemic regions with the prevalence of helminths.

Other authors [81] believe that *Mycobacterium tuberculosis* infection and helminth invasions correspond to the geographical region. They decided to investigate how co-invasion can change the immune response to mycobacterial infection. To investigate this task, mice were simultaneously infected with *Toxocara canis* and *M. tuberculosis*. In mice infected with *Mycobacterium tuberculosis*, a large number of neutrophils and mononuclear cells were detected in the alveolar space with a high parenchymal IFN- γ level. At the same time, in the bronchioalveolar lavage of mice infected with *Toxocara canis*, an increase in the number of eosinophils and an increase in the parenchymal IL-5 level were appreciated. In mice with co-infection, the bronchoalveolar lavage is characterized by an increase in the content of eosinophils and a decrease in the accumulation of neutrophils and mononuclear cells. In this way, coinvasion in mice

leads to proliferation in the lungs analogous to the mycobacterial one and is accompanied by similar histopathological changes.

It was established that infiltrative tuberculosis without concomitant parasitic infections occurred with a significant decrease in CD3+, CD4+, CD8+ lymphocytes compared to healthy individuals, which coincides with the data of other authors [82]. The influence of concomitant parasites on the subpopulation composition of T lymphocytes depended on the parasite. In ascariasis and giardiasis, the content of CD3+, CD4+, CD8+ lymphocytes was significantly reduced, in blastocystosis, the content of only CD3+, CD4+ lymphocytes was reduced compared to tuberculosis without concomitant parasites. Concomitant parasites significantly increased the content of CD20+ lymphocytes in all patients compared to healthy ones and the tendency to increase compared to tuberculosis without concomitant parasites. The content of IgE in patients with tuberculosis without concomitant parasites was significantly higher than in healthy people. Concomitant ascariasis, giardiasis and blastocystosis increased Th2-response activation, the level of IgE in them was higher than in tuberculosis patients without concomitant parasites.

In patients with serologically and clinically confirmed visceral toxemia, the content of vitamin C in the blood serum is significantly reduced by 58.6%, vitamin A by 23.3% and vitamin E by 8.76% compared to blood donor data. Against the background of the decrease of these vitamins, it has been established that the invasion of toxocariasis larvae leads to genotoxic and cytotoxic effects in humans, which are characterized by an increase in single-stranded DNA breaks and apoptotic cells by 4.6 and 7.8 times, respectively, in the peripheral blood of patients with visceral toxocarosis compared to the data of donors blood [55].

Conclusions

Summing up the review of the literature on the analyzed problem, it is possible to conclude: parasites [in particular, *Toxocara canis*] and *M. tuberculosis* use different mechanisms for changing the immune response, and these mechanisms can interact with significant consequences for the immunological reactivity of each infection; chronic helminthic infection causes a wide range of immune changes, characterized mainly by the predominance of T-helper [Th] 2 types of immune response and interleukins IL-4, IL-5, IL-13, which cause B-cells to turn on production of IgE antibodies; in tuberculosis, Th response 1 type [IL-12, IFN- γ and TNF- α] is of great importance. In addition, *M. tuberculosis* contains well-described Toll-like receptor ligands, which in vitro are powerful stimulators of many

pro-inflammatory cytokines; this fact was confirmed by a publication demonstrating that helminthic intestinal co-infection is associated with a decrease in Th1 response in active tuberculosis, it was also shown that helminthic infection occurring with M. tuberculosis significantly reduces M. tuberculosis-specific Th1 [IL-12/ IFN- γ] response to latent tuberculosis; eosinophilia is a characteristic sign both for tuberculosis and for toxocarosis, however, the role of these unique cells in the pathogenesis of tuberculosis infection remains unclear to this day; with toxocarosis infection, eosinophilia is a sign of the main role in the mechanism of antiparasitic immunity, as these cells protect the human body in conjunction with IgE, the level of which invariably increases with toxocarosis; invasion with toxocara leads both to the activation of the cellular chain and to the activation of the humoral chain of immunity in the patients' body, which is expressed by increasing the cytokine profile of both types.

References

1. Timothy K. Wu., Dwight D Bowman. *Toxocara canis*. Trends Parasitol. 2022;38[8]:709-710.
2. Guangxu Ma, Rostami Ali, Wang Tao, Hofmann Andreas, Hotez Peter J., Gasser Robin B. Chapter Fourteen - *Global and regional seroprevalence estimates for human toxocariasis: A call for action*. Advances in Parasitology. 2020;[109]:275-290.
3. Guangxu Ma, Celia V Holland, Tao Wang, Andreas Hofmann, Chia-Kwung Fan, Rick M Maizels et al., *Human toxocariasis*. The Lancet. Infect 2018; 18[1]:14-24.
4. Placinta Gh. *Toxocarosis – current problem of the medical and public health service*. Chisinau. Publishing house: Sirius Typography, 2017; 240 p. [In Ro].
5. Ahn S.J., Ryoo N.K., Woo S.J. *Ocular toxocariasis: clinical features, diagnosis, treatment, and prevention*. Asia Pac Allergy. Jul 2014;4[3]:134–41.
6. Lee R.M., Moore L.B., Bottazzi M.E., Hotez P.J. *Toxocariasis in north america: a systematic review*. PLoS Negl Trop Dis. Aug 2014;8[8]:e3116.
7. Moreira G.M., Telmo P.D., Mendonça M., Moreira A.N., McBride A.J., Scaini C., et al. *Human toxocariasis: current advances in diagnostics, treatment, and interventions*. Trends Parasitol. 2014;30[9]:456–464.
8. Peng J., Federman H.G., Hernandez C.M. and Siracusa M.C. *Communication is key: Innate immune cells regulate host protection to helminths*. Front. Immunol. 2022;13:995432.
9. Kim J.H., Chung W.B., Chang K.Y., Ko S.Y., Park M.H., Sa Y.K., et al. *Eosinophilic myocarditis associated with visceral larva migrans caused by Toxocara canis infection*. J Cardiovasc Ultrasound. 2012;20[3]:150–3.
10. Placinta Gh. *Toxocarosis: medico-social aspects; clinical-evolutionary manifestations; managerial and therapeutic conduct*. Autoref. thesis dhsm. Chisinau, 2019. 45 p.
11. Prisacaru V. *Special epidemiology [manual]*. Chisinau. 2015, p. 323-326. [In Ro].
12. Placinta Gh., Tibuleac S., Onu V. et al. *Some particularities of blood hypereosinophilia in patients from the Republic of Moldova*. Medical Courier. 2007;1[295]: 41-43. [In Ro].
13. Placinta Gh., Tibuleac S., Conovali C. *Some epidemiological characteristics of blood hypereosinophilia in patients with lung lesions*. Materials of the II national congress of immunologists, allergologists and immunorehabilitologists with international participation. Ghisinau, 2007:167-172. [In Ro].
14. Tibuleac S., Plăcinta Gh., Mudreac K. et al. *Canine ascaridosis and human toxocarosis in the city of Chisinau*. Medical Courier. 2006; 6: 13-15. [In Ro].
15. Bredikhin D.A., Nikonov S.D., Cherednichenko A.G., Petrenko T.I. *Photodynamic inactivation of Mycobacterium tuberculosis with radachlorin in vitro*. Tuberculosis and Lung Diseases, vol. 96, 2018;96[1]:5-10. [In Russ.].
16. Durmaz B., Yakinci C., Koroglu M., Rafiq M., Durmaz R. *Concentration of total serum IgE in parasitized children and the effects of the antiparasitic therapy on IgE levels*. J. Trop. Pediatr. 1998; 44[2]:121.
17. Todoriko L.D., Boiko A.V., Yeremenchuk I.V. et al. *Establishing risk groups of multidrug-resistant tuberculosis and planning its therapeutic approach*. Бук. мед. вісник. 2011; 2: 173-178. [In Ukr].
18. Kholodnyak G. E. *Clinical and epidemiological features, diagnosis and new approaches to the treatment of toxocariasis in children*. Abstract diss. Candidate of Medical Sciences, Moscow. 2009: 24. [In Russ.].
19. Tarasyuk O.O., Verbinets A.V., Tkach O.A. et al. *The role of some factors in reactivation of tubercular process*. The 4th National Congress of Phthisiopneumology from the Republic of Moldova “News in the etiology, pftogenesis, prophylaxis, diagnosis and treatment of tuberculosis and non-specific lung diseases”, Chisinau. 2009; 28. [In Ro].
20. Elliott A.M., Namujju P.B., Mawa P.A., Quigley M.A., Nampijja M., Nkurunziza P.M., Belisle J.T., Mwangi M., Whitworth J.A.. *A randomised controlled trial of the effects of albendazole in pregnancy on maternal responses to mycobacterial antigens and infant responses to Bacille Calmette-Guérin immunization*. BMC Infect Dis. 2005;21;5:115.
21. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. *Grading quality of evidence and strength of recommendations*. BMJ. 2004;328[7454]:1490.
22. Zurochka V. A. *Immunobiological properties of synthetic peptides of the active center of the granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*. Abstract dis. ... MD.2016. [In Russ.].
23. Mendez-Samperio P. *Immunological Mechanisms by Which Concomitant Helminth Infections Predispose to the Development of Human Tuberculosis*. Korean J Parasitol. 2012;50[4]:281-286.
24. Mendez-Samperio P. *Role of interleukin-12 family cytokines in the cellular response to mycobacterial disease*. Int J Infect Dis 2010;14: e366-e371.

25. Venugopal P.G., Nutman T.B., Semnani R.T. *Activation and regulation of Toll-like receptors by helminth parasites*. Immunol Res. 2009;43:252-263.
26. Korbel D.S., Schneider B.E., Schaible U.E. *Innate immunity in tuberculosis: Myths and truth*. Microbes Infect. 2008;10:995-1004.
27. Cooper A.M., Khader S.A. *The role of cytokines in the initiation, expansion, and control of cellular immunity to tuberculosis*. Immunol Rev. 2008;226:191-204.
28. Zibaei M., Shayesteh Z., Moradi N., Bahadory S. *Human Toxocara Infection: Allergy and Immune Responses*. Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry. 2019;2:82-90.
29. Maizels R.M., Yazdanbakhsh M. *Immune regulation by helminth parasites: Cellular and molecular mechanisms*. Nat Rev Immunol. 2003;3:733-744.
30. Belkaid Y., Rouse B.T. *Natural regulatory T cells in infectious disease*. Nat Immunol. 2005;6:353-360.
31. Masamba P., Kappo A. *Immunological and Biochemical Interplay between Cytokines, Oxidative Stress and Schistosomiasis*. Int. J. Mol. Sci. 2021;22[13]:7216.
32. Bobardt S.D., Dillman A.R., Nair M.G. *The Two Faces of Nematode Infection: Virulence and Immunomodulatory Molecules From Nematode Parasites of Mammals, Insects and Plants*. Front. Microbiol. 2020;11:577846.
33. Babu S, Bhat SQ, Kumar NP, Anuradha R, Kumaran P, Gopi PG, Kolappan C, Kumaraswami V, Nutman TB. *Attenuation of Toll-like receptor expression and function in latent tuberculosis by coexistent filarial infection with restoration following antifilarial chemotherapy*. PLoS Negl Trop Dis. 2009;3:e489.
34. Elias D., Britton S., Aseffa A., Engers H., Akuffo H. *Poor immunogenicity of BCG in helminth infected population is associated with increased in vitro TGF-beta production*. Vaccine. 2008;26:3897-3902.
35. Resende Co T., Hirsch C.S., Toossi Z., Dietze R., Ribeiro-Rodrigues R. *Intestinal helminth co-infection has a negative impact on both anti-Mycobacterium tuberculosis immunity and clinical response to tuberculosis therapy*. Clin Exp Immunol. 2007;147:45-52.
36. Salgame P. *Host innate and Th1 responses and the bacterial factors that control Mycobacterium tuberculosis infection*. Curr Opin Immunol. 2005;17:374-380.
37. Oldenhove G., de Heusch M., Urbain-Vansanten G., Urbain J., Maliszewski C., Leo O., Moser M. *CD4+ CD25+ regulatory T cells control T helper cell type 1 responses to foreign antigens induced by mature dendritic cells in vivo*. J Exp Med. 2003;198:259-266.
38. Elias D., Wolday D., Akuffo H. Petros B., Bronner U., Britton S. *Effect of deworming on human T cell responses to mycobacterial antigens in helminth-exposed individuals before and after bacille Calmette-Guerin vaccination*. Clin Exp Immunol. 2001;123:219-225.
39. Rosada R.S., Torre L.G., Frantz F.G., Trombone A.P., Zarate-Blades C.R., et al. *Protection against tuberculosis by a single intranasal administration of DNA-hsp65 vaccine complexed with cationic liposomes*. BMC Immunol. 2008;9:38.
40. Michaluart P., Abdallah K.A., Lima F.D., Smith R., Moyses R.A., et al. *Phase I trial of DNA-hsp65 immunotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck*. Cancer Gene Ther. 2008;15:676-684.
41. Elias D., Akuffo H., Pawlowski A., Haile M., Schon T., Britton S. *Schistosoma mansoni infection reduces the protective efficacy of BCG vaccination against virulent Mycobacterium tuberculosis*. Vaccine. 2005;23:1326-1334.
42. Boitelle A., Scales H.E., Di Lorenzo C., Devaney E., Kennedy M.W., Garside P., Lawrence C.E. *Investigating the impact of helminth products on immune responsiveness using a TCR transgenic adoptive transfer system*. J Immunol. 2003;171:447-454.
43. Borkow G., Weisman Z., Leng Q., Stein M., Kalinkovich A., Wolday D., Bentwich Z. *Helminths, human immunodeficiency virus and tuberculosis*. Scand J Infect Dis. 2001;33:568-571.
44. Frantz F.G., Rosada R.S., Turato W.M., Peres C.M., Coelho-Castelo A.A., Ramos S.G., Aronoff D.M., Silva C.L., Faccioli L.H. *The immune response to toxocariasis does not modify susceptibility to Mycobacterium tuberculosis infection in BALB/c mice*. Am J Trop Med Hyg. 2007;77:691-8.
45. Elias D., Akuffo H., Thors C., Pawlowski A., Britton S. *Low dose chronic Schistosoma mansoni infection increases susceptibility to Mycobacterium bovis BCG infection in mice*. Clin Exp Immunol. 2005;139:398-404.
46. Natukunda A, Zirimenya L, Nassuuna J, et al. *The effect of helminth infection on vaccine responses in humans and animal models: A systematic review and meta-analysis*. Parasite Immunol. 2022;44[9]:e12939.
47. Nechaev V.V., Ivanov A.K., Pantelev A.M. *Socially significant infections associated with tuberculosis: epidemiology and prevention. Topical issues of infectious pathology*. Vitebsk, 2008; 61-62. [In Russ.].
48. Vacca, F., Le Gros, G. *Tissue-specific immunity in helminth infections*. Mucosal Immunol. 2022;15: 1212–1223.
49. Inclan-Rico Juan M. Siracusa Mark C. *First Responders: Innate Immunity to Helminths*. Trends in Parasitology. 2018;34[10]:861-880.
50. Shishkanova L. V. *Toxocariasis in the south of Russia; epidemiological, sanitary parasitological and seroepidemiological characteristics*. Abstract diss. ... cand. biol. Sciences. M., 2010. [In Russ.].
51. Andries L., Raba T., Turcan A., Barbu D. *Toxocarosis*. Methodical materials. Chisinau. 2003;19. [In Ro].
52. Weatherhead J.E., Gazzinelli-Guimaraes P., Knight J.M., Fujiwara R., Hotez P.J., Bottazzi M.E. Corry D.B. *Host Immunity and Inflammation to Pulmonary Helminth Infections*. Front. Immunol. 2020;11:594520.
53. Zaikov S.V. *Helminthiasis and allergic diseases*. Clinical Immunology. Allergology. Infectology. 2009;3/2. [In Russ.].
54. Salvador S., Ribeiro R., Winckler M.I., Ohlweiler L., Riesgo R. *Pediatric neuro-toxocarosis with concomitant cerebral, cerebellar, and peripheral nervous system involvement: case report and review of the literature*. J Pediatr [Rio J]. 2010;86[6]:531-4.

55. Bekish L.E., Semenov V.M. *Features of the clinical course of visceral and ocular toxocariasis in children and adults in Vitebsk and Vitebsk region*. Topical issues of infectology: a collection of articles. Grodno. 2012;27-30. [In Russ.].
56. Tobin E.H., Zhang J., Maton B. *Meningoencephalitis and visceral larva migrans in a woman with intense exposure to cats*. Infect Dis Clin Pract. 2011;3[51]:19[3]:221-2.
57. Baranova O.P., Ilkovich M.M., Speranskaya A.A. *Difficulties in diagnosing respiratory sarcoidosis*. Practical Medicine. 2011;3:58-62. [In Russ.].
58. Zhmakin D.A. *Epidemiological and clinical-immunological aspects of geohelminthiasis [ascariasis, toxocariasis]*. Abstract of diss. med., 2010: 24 [In Russ.].
59. Bodnya E.I., Bodnya I.P. *Clinical and immunological aspects of parasitic diseases*. Clinical immunology. Allergology. Infectology. 2007; 78. [In Russ.].
60. Derzhavina T.Yu. *Human geohelminthosis monitoring in the Tula Region*. Med. Parasitol. 2010;3:42 [In Russ.].
61. Bell R.G. *IgE, allergies and helminth parasites: a new perspective on an old conundrum* Immunol. Cell. Biol. 2003;74: 337-345.
62. Feodorova V.A., Lyapina A.M., Ulianova O.V., Polyania T.I., Eliseev Yu.Yu. *High Potency of Novel Polymeric Adjuvant in Eliciting of the Immune Response in Mice to Major Antigens of Chlamydia and Yersinia*. Procedia in Vaccinology. 2012; 6: 93-97. [In Russ.].
63. Togarsimalemath S.K., Pushpamithran G., Schön T., Stendahl O., Blomgran R. *Helminth Antigen Exposure Enhances Early Immune Control of Mycobacterium tuberculosis in Monocytes and Macrophages*. J Innate Immun. 2021;13:148-163.
64. Hassan A., Blanchard N. *Microbial [co]infections: Powerful immune influencers*. PLoS Pathog. 2022;18[2]:e1010212.
65. Titova N.D. *Clinical significance of the spectrum of antibodies and cellular sensitization to toxocar antigens in children with allergic diseases*. Pediatrics. 2011; 2:46-51. [In Russ.].
66. Botkina A.S., Dubrovskaya M.I. *Lavral helminthiasis. Toxocariasis in pediatric practice*. The attending physician. 2016; 6.
67. Nechaeva A. S., Starkova T. V., Chernikova E. A. *Optimization of the method for recording the results of ELISA in toxocariasis*. Medical parasitology and parasitic disease., 2013;2: 39-41. [In Russ.].
68. Kolobovnikova Yu. V., Urazova O. I., Novitsky V. V., Voronkova O. V., Mikheeva K. O., Ignatov M. V., Filinyuk O. V., Stepanova E.P. *Indicators of cellular and humoral immune response in pulmonary tuberculosis accompanied by eosinophilia*. Bulletin of Siberian Medicine. 2012;1:39-45. [In Russ.].
69. Kirman J., Zakaria Z., McCoy K. *Role of eosinophils in the pathogenesis of Mycobacterium bovis BCG infection in gamma interferon receptor-deficient mice*. Infect. Immun. 2009;68[5]:2976-2978.
70. Speirs R.S., Speirs E.E., Ponzio N.M. *A Role for eosinophils in adaptive humoral immunity*. The Open Immunology Journal. 2009;2:168-186.
71. Hogan S.P., Rosenberg H.F., Moqbel R. *Eosinophils: biological properties and role in health and disease*. Clinical & Experimental Allergy. 2008;38:709-750.
72. Piskun T., Yakimovich N., Mirutko D. *Toxocariasis in children*. Medical Bulletin. 2008; 16[850]. [In Russ.].
73. Miropolskaya N. Yu. *Scientific rationale for the prevention of broncho-obstructive conditions in children infested with toxocars*. Abstract dis. cand. honey. Sciences. Khabarovsk, 2008;23. [In Russ.].
74. Shpilevaya T. I. *Clinical features of the course of pregnancy and allergeo-immunological status of pregnant women seropositive for toxocariasis*. Abstract dis. ... cand. honey. Sciences. Saint Petersburg. 2009. [In Russ.].
75. Klion A. D., Mitre E. *Eosinophils and helminth infection: protective or pathogenic?* Seminars in Immunopathology. 2021;43: 363-381.
76. Ecevit Ç, Bag Ö, Vergin C, Öztürk A. *Visceral larva migrans presenting with hypereosinophilia*. Türkiye Parazitoloj Derg. 2013;37[1]:58-60.
77. Mukund A., Arora A., Patidar Y., Mangla V., Bihari C., Rastogi A., et al. *Eosinophilic abscesses: a new facet of hepatic visceral larva migrans*. Abdom Imaging. 2012;17.
78. Adamenko G.P., Nikulin Yu.T. *Toxocarosis – an actual healthcare problem*. Medical news. 2004;2:31-5. [In Russ.].
79. Babachenko I. V., Timchenko V. N., Stebunova T. K., Antykova L; P., Mikueva T. N., Sertakova. L. Kho-vaiko, E. K. *Toxocariasis in the practice of an infectious disease specialist*. Pediatrics. 2002;2: 41-43. [In Russ.].
80. Elias Daniel, Mengistu Getahun, Akuffo Hannah and Britton Sven. *Are intestinal helminths risk factors for developing active tuberculosis?* Med Int Health. 2006;11[4]:551-8.
81. Fabiani Gai Frantz, et al. *The Immune Response to Toxocariasis Does Not Modify Susceptibility to Mycobacterium tuberculosis Infection in BALB/c Mice*. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2007;77[4]:691-698.
82. Novitskii V.V., Strelis A.K., Serebryakova V.A. and others *Immune status of patients with infiltrative drug-resistant tuberculosis on anti-tuberculosis therapy*. Immunology. 2007;[1]: 27-30. [In Russ.].

CZU: 616.24-002.153:616-036.865

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.43>

DE LA ABORDARE MEDICALĂ LA CEA BIO-PSIHOSOCIALĂ A PACIENŢILOR CU BPOC PRIN PRISMA CLASIFICĂRII INTERNAŢIONALE A FUNCŢIONĂRII, DIZABILITĂŢII ŞI SĂNĂTĂŢII

Diana CONDRATŢCHI

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie "Chiril Draganiuc", Chişinău, Republica Moldova

e-mail: diana.condratchi@gmail.com**Rezumat.**

În lucrare este prezentată revista literaturii, în care se aduc rezultatele cercetărilor referitor la parcursul expertizei medico-sociale în ani, pornind de la expertiza medicală şi de muncă şi cu elucidarea ultimelor abordări bio-psiho-sociale ale persoanei cu dizabilităţi. Totodată, în articol sunt reflectate principiile de implementare al Clasificării Internaţionale a Funcţionării, Dizabilităţii şi Sănătăţii la pacienţii cu BPOC. Ca sursă de literatură ştiinţifică au fost utilizate următoarele baze de date: Google Scholar, PubMed şi eLibrary. Cuvintele cheie care au fost folosite în căutare: „BPOC”, „CIF”, „coduri numerice”, „model bio-psiho-social al dizabilităţii”.

Cuvinte cheie: BPOC, CIF, coduri numerice, model bio-psiho-social al dizabilităţii.

Summary. From the medical to the bio-psycho-social approach of COPD patients through the lens of the International Classification of Functioning, Disability and Health

The article presents the literature review, in which the results of the research regarding the course of the medico-social expertise over the years are presented, starting from the medical and work expertise and with the elucidation of the latest bio-psycho-social approaches of the disabled person. At the same time, the article reflects the principles of implementation of the International Classification of Functioning, Disability and Health in patients with COPD. The following databases were used as a source of scientific literature: Google Scholar, PubMed and eLibrary. The keywords that were used in the search: "COPD", "CIF", "numeric codes", "bio-psycho-social model of disability".

Keywords: COPD, CIF, numerical codes, bio-psycho-social model of disability.

Резюме. От медицинского к биопсихосоциальному подходу к пациентам с ХОБЛ через призму Международной классификации функционирования, инвалидности и здоровья

В статье представлен обзор литературы, в котором представлены результаты исследований динамики медико-социальной экспертизы за разные годы, начиная с врачебно-трудовой экспертизы и заканчивая описания новейших биопсихосоциальных подходов к инвалидам. При этом в статье отражены принципы внедрения Международной классификации функционирования, инвалидности и здоровья у больных ХОБЛ. В качестве источников научной литературы использовались следующие базы данных: Google Scholar, PubMed и eLibrary. Ключевые слова, которые использовались при поиске: «ХОБЛ», «МКФ», «числовые коды», «биопсихосоциальная модель инвалидности».

Ключевые слова: ХОБЛ, МКФ, числовые коды, биопсихосоциальная модель инвалидности.

Introducere.

Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC) reprezintă o maladie cu povară semnificativă pe sănătate publică, caracterizată prin pondere înaltă de subdiagnosticare (aproximativ 384 de milioane de oameni din întreaga lume sunt cunoscuţi cu BPOC) [5, 9]. Este de remarcat faptul că în 1990, BPOC ocupa locul 12 printre principalele cauzele de dizabilitate, iar către anul 2020 a intrat în primele cinci locuri şi cedează după acest indicator numai bolilor coronariene, depresiei, traumatismelor ca urmare a accidentelor de circulaţie şi bolilor cerebrale vasculare. Prin urmare, se estimează că peste jumătate dintre pacienţii cu BPOC sunt nediagnosticsaţi [3], evoluţia insidios progresivă şi dificultăţi de tratament, toate în

ansamblu duc la o povară semnificativă a bolii şi la creşterea dizabilităţii în rândul pacienţilor.

Scop.

Elucidarea ultimelor abordări bio-psiho-sociale ale persoanei cu dizabilităţi

Material şi metodă.

S-a analizat rezultatele cercetărilor referitor la parcursul expertizei medico-sociale în ani. Totodată, în articol sunt reflectate principiile de implementare al Clasificării Internaţionale a Funcţionării, Dizabilităţii şi Sănătăţii la pacienţii cu BPOC. Ca sursă de literatură ştiinţifică au fost utilizate următoarele baze de date: Google Scholar, PubMed şi eLibrary. Cuvintele cheie care au fost folosite în căutare: „BPOC”, „CIF”, „coduri numerice”, „model bio-psiho-social al dizabilităţii”.

Rezultate și discuții.

În Republica Moldova conceptul de dizabilitate a evoluat de-a lungul timpului de la expertiza medicală și de muncă a invalizilor, care erau priviți doar din perspectiva aptitudinilor de prestare a activității de muncă până la primele încercări de aplicare a modelului bio-psihosocial de abordare a persoanelor cu dizabilități.

Secolul XX a fost marcat prin elaborarea primelor decrete, ordine, legi cu privire la persoanele cu dizabilități. În Republica Moldova, ca parte componentă al URSS, persoana cu dizabilități era definită ca „invalid”, iar procedura de stabilire a invalidității se rezuma doar la aspectele de prestare a activității de muncă. Îa bază decretul Consiliului Comisarilor Poporului din 16 noiembrie 1917 pentru implementarea procedurii de stabilire a invalidității a fost creat un institut organizatoric și structural specializat - expertiza medicală și de muncă, după care a urmat înființarea Comisiilor de control medical, funcția cărora a fost verificarea corectitudinii diagnozelor medicilor curanți, determinarea invalidității temporare și expertiza capacității de muncă [14].

În anul 1923 conform decretului Consiliul Comisarilor Poporului a fost introdus așa-numitul sistem de divizare al invalizilor în 3 grupuri: invaliditatea de gradul I era atribuită persoanelor care și-au pierdut complet capacitatea de muncă și necesită îngrijiri; de gradul II – persoanelor care și-au pierdut complet capacitatea de a munci în propria profesie, cât și în orice altă profesie; gradul III – persoanelor incapabile de a munci sistematic conform profesiei proprii, dar cu păstrarea capacității de muncă pentru a o aplica: a) la muncă într-un regim intermitent, b) la o zi de muncă redusă, c) într-o altă profesie care implică un grad redus de calificare. În 1990, Sovietul Suprem al URSS adoptă conceptul de Politici de stat pentru persoanele cu invaliditate și Legea „Cu privire la principiile de bază ale protecției sociale a persoanelor cu invaliditate în URSS”. Legea prevedea crearea condițiilor necesare pentru dezvoltare individuală, realizarea posibilităților și abilităților creative și profesionale ale invalizilor. Acest document normativ conținea idei foarte progresiste, principala dintre acestea fiind transferul centrului de greutate de la formele pasive de suport la reabilitarea și integrarea invalizilor în societate. În cazul implementării acestor abordări situația persoanelor cu dizabilități ar putea fi schimbată semnificativ, dar evenimentele sociale și politice din 1991 au schimbat dramatic situația socio-economică și politică din URSS și Republica Moldova, inclusiv [8].

În 1991 prin decizia Parlamentului Republicii Moldova a fost adoptată Legea nr. 821 din 24.12.1991 “Privind protecția socială a invalizilor” în care este

prevăzut că invalizii în Republica Moldova se bucură de toate drepturile sociale economice și personale.

Următorul salt în conceptul de invaliditate a avut loc în 2004, când prin Hotărârea de Guvern nr. 746 din 30.06.2004 „Cu privire la expertiza medicală a vitalității” se creează Departamentul Expertiză Medicală a Vitalității, care are ca sarcină principală determinarea și evaluarea dereglărilor funcționale și structurale ale organismului uman de a participa la realizarea unor probleme situaționale vitale. În anul 2006 prin Hotărâre de Guvern nr. 688 din 20.06.2006 “Cu privire la expertiza medicală a vitalității” au fost aprobate consiliile de expertiză medicală a vitalității republican și teritoriale.

Anul 2010 a fost un an de reformă în ceea ce privește abordarea incapacității temporare de muncă și a expertizei medicale a vitalității. Prin Ordinul Ministerului Sănătății nr. 490 din 15.07.2010 “Cu privire la Consiliile Medicale Consultative” se pune ca scop micșorarea numărului și duratei cazurilor de morbiditate cu incapacitate temporară de muncă. Consiliile Medicale Consultative Comune, care sunt subdiviziunile Centrului Medicilor de Familie, vor decide asupra trimeriei pacienților la Consiliu de Expertiză Medicală a Vitalității, fapt care menține abordare strict medicală a persoanelor cu dizabilități, fără a se evalua randamentul persoanei din punct de vedere al capacităților, potențialului și a barierelor, care ar putea fi înlăturate pentru facilitarea funcționalității persoanei cu dizabilități. Această abordare se asocia cu o serie de riscuri: tratarea persoanelor cu dizabilități doar prin prisma modelului medical se solda cu determinarea neargumentată a dizabilității, realizată doar în baza actelor medicale, astfel încadrarea într-un grad de dizabilitate se putea oferi persoanelor la care activitatea și participarea nu erau afectate și viceversa – putea să nu se ofere grad de dizabilitate persoanelor cu afectarea activității, participării, barierelor din categoria factorilor de mediu, la care deficiențele de structură și funcție nu erau semnificative.

În anul 2010, Republica Moldova ratifică Convenția ONU privind drepturile persoanelor cu dizabilități prin adoptarea Legii nr. 166-XVIII din 09.07.2010, demonstrând voința politică în ajustarea legislației și practicilor naționale la prevederile Convenției.

În 2012 este abrogată Legea nr. 821-XII din 24.12.1991 privind protecția socială a

invalizilor, în care “Invalidul este definită persoana care în legătură cu limitarea activității vitale ca urmare a defectelor fizice sau mintale, are nevoie de asistență și protecție socială” și adoptă în Parlament o altă Lege nr. 60 din 30.03.2012 “Privind incluziunea socială a persoanelor cu dizabilități”. Din punct de vedere conceptual, noua lege prevede asigurarea

drepturilor persoanelor cu dizabilități în egală măsură cu alți cetățeni la: protecție socială, asistență medicală, reabilitare, educație, muncă, viață publică, mediul fizic, transport, tehnologii și sisteme informaționale, de comunicare și la alte utilități și servicii la care are acces publicul larg. Pentru legislația Republicii Moldova, anul 2012 este marcat prin debutul tranziției de la modelul medical de abordare a persoanelor cu dizabilități la modelul social, astfel, urma ca Republica Moldova să continue să-și ajusteze legislația și să alinieze politicile cu prevederile Convenției.

În anul 2013 este aprobată Hotărâre de Guvern nr. 65 din 23.01.2013 „Cu privire la determinarea dizabilității și capacității de muncă”, act normativ, care prevede reorganizarea și descentralizarea serviciului de determinare a dizabilității și capacității de muncă în care este stipulat despre crearea Consiliului Național pentru Determinarea Dizabilității și Capacității de Muncă prin reorganizarea Consiliului republican de expertiză medicală a vitalității și crearea Consiliilor specializate: profil oncologie; profil ftiziopneumologie și infecții; profil psihiatrie și profil pediatrie, precum și a Consiliilor teritoriale pentru determinarea dizabilității și capacității de muncă (22 consilii). Întru executarea prevederilor Legii nr.60 din 30.03.2012 „Privind incluziunea socială a persoanelor cu dizabilități” a fost emis Ordinul comun, interministerial dintre Ministerul Muncii, Protecției Sociale și Familiei și Ministerul Sănătății nr. 12/70 din 28.01.2012 „Cu privire la aprobarea criteriilor de determinare a dizabilității și capacității de muncă la persoanele adulte”. Prin urmare, acest act normativ urmărește câteva limitări, care necesită ajustări și aliniere la abordări comprehensive al dizabilității prin prisma modelului bio-psihosocial. De exemplu, chiar dacă la 21 septembrie 2010 Republica Moldova a ratificat Convenția ONU care se bazează pe mutarea accentului de la modelul strict medical al dizabilității (lezarea funcțiilor și structurilor corpului (stabilirea cauzei bolii și atribuirea statutului de „handicap”)), acest ordin oricum s-a limitat în mare parte pe evaluarea dizabilității prin prisma medicală – în punctul 1 al Ordinului se aprobă Criteriile medicale de determinare a dizabilității și capacității de muncă la persoanele adulte, iar la capitolul definiții expertiza se definește ca și “Expertiza medicală a capacității de muncă care este o formă de asistență medico-socială care evaluează deficiențe funcțional-structurale și capacitatea de muncă a persoanelor cu diferite tulburări morfologice și funcționale, în vederea stabilirii prestațiilor de asigurări sociale și măsurilor de protecție din partea statului și societății”. Totodată, în punctul 4 al ordinului este stipulat că Criteriile medicale de determinare a dizabilității servesc de bază pentru stabilirea dizabi-

lității și capacității de muncă restantă, fapt care vine în contradicție cu principiile modelului comprehensiv bio-psihosocial de abordare a persoanei cu dizabilități. Prin urmare, la rubrica Expertizarea în bolile aparatului respirator, în special, în BPOC sunt trasate doar metodele clinice, paraclinice, instrumentale și de laborator, care evaluează doar modelul medical al dizabilității, iar modelului social îi revine doar aprecierea activității vieții zilnice ce este mai mult decât insuficient pentru înțelegerea profilului psiho-social al persoanei expertizate.

Următorii ani în Republica Moldova continuă procesul de optimizare, aliniere și adaptare a actelor normative autohtone la abordări și standarde europene.

Așa cum dizabilitatea întotdeauna reflectă nu doar despre limitări fizice, ci și despre cele sociale: dificultăți de învățare, de angajare în câmpul muncii, de deplasare, etc. în acest context, în Republica Moldova în anul 2018 este emisă Hotărârea de Guvern nr. 357 din 18.04.2018 „Cu privire la determinarea dizabilității” în care se aprobă organizarea și funcționarea Consiliului Național pentru Determinarea Dizabilității și Capacității de Muncă și structurilor teritoriale, care cuprinde 41 structuri cu 56 unități. În paragraful IV, punctul 23 al acestei Hotărâri de Guvern deja se specifică că „la luarea deciziei privind gradul de dizabilitate, precum și la stabilirea termenului, se ține cont de eficiența măsurilor de reabilitare medicală și profesională, a *serviciilor sociale, de formare și orientare profesională, educaționale*. Încadrarea/ne-încadrarea în grad de dizabilitate se decide de către majoritatea membrilor echipei...”.

Prin urmare, în următoarea Hotărâre de Guvern nr. 469 din 08.07.2020 pentru modificarea Hotărârii Guvernului nr. 357/2018 cu privire la determinarea dizabilității în punctul 23 se menționează că: „la luarea deciziei privind gradul de dizabilitate, precum și la stabilirea termenului, managerii de caz țin cont de recomandările experților serviciului pentru determinarea gradului de dizabilitate (*asistentul social, psihopedagogul, reabilitologul și alți experți din domeniul medical*) și de eficiența măsurilor de reabilitare medicală și profesională, a serviciilor sociale, de formare și orientare profesională, educaționale. Încadrarea / ne-încadrarea în grad de dizabilitate se decide de către managerii de caz, după consultarea în mod obligatoriu a experților serviciului pentru determinarea gradului de dizabilitate (*asistentul social, psihopedagogul, reabilitologul și alți experți din domeniul medical*), care examinează dosarul și prezintă recomandări”.

Abordarea multidisciplinară, multilaterală din cadrul procesului de expertiză medico-socială (MSE) și de reabilitare reprezintă elementele cheie ale sistemului de asigurare a persoanelor cu dizabilități cu

condiții individuale, necesare pentru a depăși limitările funcționalității, având ca scop crearea de șanse egale pentru participarea și activitatea lor în societate. Această abordare a reieșit din faptul că pentru orice caz clinic doar stabilirea diagnosticului și rezolvarea maladiei nu este suficientă, privind prin prisma modelului bio-psihosocial al bolii, este necesară evaluarea per ansamblu a consecințelor bolii pentru o recuperare funcțională și socială optimă. Aceste lacune în managementul pacienților a influențat necesitatea în integrarea abordărilor medicale și sociale a pacienților cu aceleași maladii.

O parte integrantă al expertizei medico-sociale reprezintă evaluarea impactului bolii asupra organismului uman. Experții Organizației Mondiale a Sănătății au propus în anul 2001 Clasificarea Internațională a Funcționării, Dizabilităților și Sănătății (CIF), care permite o descriere detaliată a nivelurilor de funcționare a individului în societate și în mediu, ținând cont atât de consecințele bolii, cât și de influența pozitivă și negativă a factorilor de mediu [15]. CIF se bazează pe o integrare a modelului medical și social al dizabilității, care îl deosebește de toate clasificările anterioare utilizate în expertiza medico-socială [12].

Spre deosebire de Clasificarea Internațională a Maladiilor (CIM-10) care evaluează consecințele maladiilor pe principiul său etiologic, CIF este o clasificare a componentelor sănătății și evaluează funcționarea și limitările funcționalității prin prisma abordării bio-psihosociale [7]. Utilizarea CIF, face posibilă explorarea cu precizie a naturii și severității restricțiilor de participare, precum și a limitărilor de funcționalitate, fapt care permite argumentarea științifică al volumului de acordare al asistenței medicale și a măsurilor de protecție sociale pentru pacienți [6].

CIF reprezintă un instrument util pentru implementarea instrumentelor internaționale privind drepturile omului, inclusiv Declarația privind drepturile persoanelor cu dizabilități, precum și legislația națională. În cadrul Organizației Națiunilor Unite, CIF este folosită ca una dintre clasificările sociale, la care se face referire și cu ajutorul căreia este implementat „Regulamentul standard privind șanse egale pentru persoanele cu dizabilități” și alte documente internaționale. Prin urmare, CIF include toate aspectele sănătății umane și unele dintre componentele bunăstării legate de sănătate, descriindu-le în termeni de domenii de sănătate și anume seturilor comune de funcții fiziologice, structuri anatomice, acțiuni, sarcini și sfere ale vitalității.

Prin intermediul grupării sistematice pe diverse domenii umane, Clasificarea internațională a deficiențelor, dizabilităților și sănătății permite descrierea detaliată a profilului de funcționare și dizabilitate a

individului obținute în urma modificărilor de sănătate (de exemplu, identifică ce anume este capabil să realizeze o persoană cu o maladie anumită sau tulburare).

Pentru aprecierea categoriilor, în CIF este utilizat sistemul de coduri numerice, în care literele - b, s, d, e, sunt utilizate pentru a desemna funcțiile (b), structurile organismului (s), activitate și participare (d) și factorii de mediu (e). La fel componentele CIF sunt măsurate, gradate funcție de severitatea problemei de la 0 la 4, unde 0 este lipsa afectării, iar 4 cuantifică o problemă majoră, afectare totală [10].

Literele b, s, d și e sunt urmate de un cod numeric care începe cu numărul de ordine a capitoului (o cifră), urmează al doilea nivel (două cifre), al treilea și al patrulea nivel (câte o cifră pentru fiecare). Funcție de necesitățile utilizatorului, la fiecare nivel se va utiliza orice număr de coduri corespunzătoare. Pentru a descrie situația unei persoane la fiecare nivel, poate fi acceptabilă utilizarea mai multor coduri. Codurile pot fi independente sau interconectate [11].

De exemplu, astfel se utilizează codurile pentru clasificarea funcțiilor organismului:

b4 Funcțiile sistemelor cardiovascular, hematologic imunitar și respirator (denumirea primului nivel),

b440 Funcțiile respirației (al doilea nivel),

b4400 Frecvența respirației (al treilea nivel).

Potrivit principiul codificării alfanumerice în CIF toate cele trei componente (b, s, d, e) sunt măsurate folosind o singură scară. În funcție de componentă, prezența unei probleme identificate la pacient poate însemna o disfuncție, restricție sau limitare a oportunităților sau barieră. Utilizarea oricărui cod trebuie să fie însoțită de utilizarea a cel puțin unei determinante (0, 1, 2, 3, 4), iar criteriile de evaluare a disfuncțiilor sau pierderii funcțiilor și structurilor corpului, limitărilor funcționalității și capacităților la pacienții cu BPOC sunt clasate pe o scală din 5 scoruri CIF în funcție de severitatea problemei de funcționare.

xxx.0 fără probleme (niciuna, lipsă, neînsemnată...) 0-4%

xxx.1 probleme ușoare (minore, slabe...) 5-24%

xxx.2 probleme moderate (medii, semnificative...) 25-49%

xxx.3 probleme severe (înalte, intense...) 50-95%

xxx.4 probleme absolute (complete...) 96-100%.

Pentru evaluarea factorilor de mediu, CIF oferă un calificativ comun cu scale negative și pozitive care indică gradul în care un anumit factor este exprimat ca barieră sau facilitator, prin urmare, punctul indică barierele, iar semnul (+) factorii facilitatori:

xxx.0. Lipsa barierelor (nu sunt, lipsesc, nesemnificative) 0-4%

xxx.1 Bariere minore (ușoare, mici, slabe) 5-24%

xxx.2 Bariere moderate (medii) 25-49%

xxx.3 Bariere exprimate (pronunțate, dificile) 50-95%

xxx.4 Bariere absolute (totale) 96-100%.

xxx+0 Lipsa factorilor de facilitare (nu sunt, lipsesc, nesemnificative) 0-4%

xxx+1 Factori de facilitare nesemnificative (ușoare, mici, slabe) 5-24%

xxx+2 Factori de facilitare moderate (medii) 25-49%

xxx+3 Factori de facilitare exprimate (pronunțate, semnificative) 50-95%

xxx+4 Factori de facilitare absolute (integrale) 96-100%.

CIF ca și instrument include astăzi peste 1,6 mii de diferite categorii. Un volum semnificativ al acestei clasificări complică în mod substanțial aplicarea acestui instrument în practică. În această formă, CIF este pe larg utilizat în cercetări științifice, decât în activități clinice a medicilor practicieni [7, 10, 13].

În practică, sunt folosite opțiuni prescurtate ale clasificării, reprezentate sub forma de seturi cu anumite caracteristici pentru forme nosologice specifice, așa-numitele seturi comprehensive și de bază [13].

Chiar dacă în literatură se păstrează divergențe de opinie vizavi de unele prevederi ale CIF, se poate recunoaște că suprapunerea modelelor de dizabilitate bazate pe studii științifice, clinice, organizaționale, va permite elaborarea bazată pe dovezi a criteriilor de dizabilitate și asigurarea politicii social orientate față de persoanele cu dizabilități (cu considerarea aspectelor juridice, medicale, sociale, de integrare, etc.). Considerând că și în prezent principiile stabilite de CIF pas cu pas se integrează în practica serviciului de expertiză medicală și socială al Republicii Moldova, cercetările în această direcție sunt actuale și relevante.

Prevalența în creștere pe scară largă a BPOC, percepția sa tradițională ca o maladie subdiagnosticată și subtratată, acumulare simultană de date privind costuri crescute atribuite tratamentului maladiei, "întinerirea" maladiei și invalidizarea pacienților cu BPOC în vârste apte de muncă; în paralel cu creșterea numărului de publicații care demonstrează rolul subestimării măsurilor preventive în BPOC toate împreună fac evidentă necesitatea efectuării ajustărilor actuale al criteriilor expertizei medico-sociale la pacienții cu BPOC aliniate la cerințele determinate de expertiza medicală și medico-socială contemporană. Acest lucru va face posibilă includerea în programul individual de expertiză medico-socială și reabilitare (abilitare) a măsurilor care vizează prevenirea dizabilității și restabilirea statutului social al pacienților recunoscuți cu dizabilitate din cauza BPOC în contextul introducerii a principiilor stabilite de CIF în practica clinică al expertizei [4].

Numărul de lucrări științifice dedicate problemei abordării pacienților cu BPOC din punct de vedere al CIF este foarte limitat [1]. Evaluarea potențialului de reabilitare medicală și socială al pacienților cu BPOC din perspectiva CIF nu a fost sistematizată. Ultimii ani s-au înregistrat progrese semnificative în studiul multor probleme legate de tratamentul și calitatea vieții la pacienții cu BPOC, dar încă nu a fost creat un sistem general acceptat de măsuri de integrare a modelului medical și social al dizabilității în BPOC, care îl deosebește de toate abordările anterioare utilizate. În acest sens, perfecționarea criteriilor expertizei medico-sociale pentru pacienții cu BPOC, din punctul de vedere al CIF, bazată pe dovezi, corespunde în totalitate cerințelor vremii. Astfel, determinarea celor mai semnificative categorii ale CIF, va permite furnizarea de informații obiective despre starea bio-psihosocială a pacienților cu BPOC.

Concluzii

CIF este o clasificare plurifuncțională concepută pentru utilizare într-o varietate de discipline și domenii. Aplicarea CIF va determina formarea unui limbaj comun pentru descrierea indicatorilor de sănătate și a indicatorilor legați de sănătate pentru a îmbunătăți reciprocitatea înțelegerii între diferiți utilizatori de servicii medicale și sociale: lucrători din domeniul sănătății, cercetători, manageri și societate, inclusiv persoanele cu dizabilități; prin urmare, va facilita alinierea informațiilor despre pacient, care va deveni și comparabilă între țări, sectoare de sănătate, servicii și timp; în continuare va oferi o schemă sistematică de codificare pentru sistemele de informare în sănătate.

Bibliografie

1. Afanasyeva V.V., Potapchuk A.A. *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. 2020;27(1):26–36.
2. Bronhopneumopatia obstructivă cronică. Protocol Clinic Național (PCN-18) <https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2021/02/PCN-18-BPOC.pdf>
3. Diab N., Gershon A.S., Sin D.D., Tan W.C., Bourbeau J., Boulet L.P., et al. *Underdiagnosis and overdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med. 2018;198(9):1130–9.]
4. Farver-Vestergaard I., Jacobsen D., Zachariae R. *Efficacy of psychosocial interventions on psychological and physical health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis*. Psychother Psychosom 2015; 84(1): 37-50.).
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease*. 2021 report. 2021.

6. Ivanova G.E., Melnikova E.V., Shmonin A.A., et al. *Application of the international classification of functioning in the process of medical rehabilitation*. Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2018;(6):1–7.
7. Ivanova G.E., Melnikova E.V., Shamalov N.A., et al. *Using the ICF and rating scales in medical rehabilitation*. Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2018;(3):14–20.
8. Makarova T.A. *Historical analysis of disability problem in pre-revolutionary Russia and the USSR*. Общество: философия, история, культура (2014, № 1).
9. Ni Y., Yu Y., Dai R., Shi G. *Diffusing capacity in chronic obstructive pulmonary disease assessment: A meta-analysis*. Chron Respir Dis. 2021 Jan-Dec;18:14799731211056340.
10. Raggi A., Meucci P., Leonardi M., et al. *The development of a structured schedule for collecting ICF-CY-based information on disability in school and pre-school children*. Int J Rehabil Res. 2014;37(1):86–96.
11. World Health Organization. *International Classification of Functioning, Disability and Health: ICF*. – Geneva: WHO, 2001. p. 3–29.
12. Аухадеев Э.И. *Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья, рекомендованная ВОЗ, – новый этап в развитии реабилитологии*. Казан. мед. журн. 2007, т. 88, № 1. с. 5–9., Организация медико-социальной реабилитации за рубежом / Ф.А.Юнусов, [и др.]. – М: Соц. Развитие России, 2008, 330 с.
13. Иванова Г.Е., Бодрова Р.А., Буйлова Т.В., Каримова Г.М., Комарницкий В.С. *Алгоритм формулирования реабилитационного диагноза с помощью Международной классификации функционирования пациенту, перенесшему инсульт: клинический случай*. Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2022;4(1):37–54.
14. Малева Т.М. *Инвалиды в России: причины и динамика инвалидности, противоречия и перспективы социальной политики*. Бюро экономической политики. М., 1999.
15. Смычек В.Б. *Современные аспекты инвалидности*. Минск: БГАТУ, 2012, 265 с.

CZU: 616.345-006.326.04

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.44>

LIPOSARCOM PRIMAR AL COLONULUI

Eugen GUȚU¹, dr. hab. în șt. med., prof. univer.,**Mircea CERNAT**², dr. în șt. med.,**Igor MIȘIN**^{1,3}, dr. hab. în șt. med., prof. cercet.¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,²IMSP Institutul Oncologic,³IMSP Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova*e-mail: mishin_igor@mail.ru*

Rezumat.

Autorii prezintă o trecere în revistă a literaturii de specialitate privind diagnosticul, tratamentul și caracteristicile morfologice ale unei tumori rare - liposarcomul primar al colonului.

Cuvinte cheie: intestin gros, liposarcom.

Summary. Primary liposarcoma of the colon.

The authors present a review of literature on the diagnosis, treatment and morphological features of a rare cancer – primary liposarcoma of the colon.

Keywords: colon, liposarcoma.

Резюме. Первичная липосаркома толстой кишки.

Авторами представлен обзор литературы по диагностике, лечению и морфологическим особенностям редкой опухоли – первичной липосаркомы толстой кишки.

Ключевые слова: толстая кишка, липосаркома

Liposarcomul este o tumoră de origine mezenchimală cu localizarea cea mai frecventă în spațiul retroperitoneal sau pe extremități [1]. Liposarcomul primar al colonului (LPC) este o neoplazie extrem de rară și este descrisă în literatura de specialitate doar sub formă de observații clinice. Primul caz publicat de LPC a aparținut lui Wood D.L. și Morgenstern L. în 1989 [2], iar până în prezent doar 29 de observații clinice documentate au fost descrise în literatura medicală [2-30]. Caracteristicile generale ale pacienților cu LPC incluși în aceste studii sunt prezentate în tabelul 1. Cel mai mare număr de cazuri clinice publicate de LPC a fost din SUA – 6(20.7%) [2, 5, 8, 18, 22, 27], Japonia – 5(17.2%) [12, 13, 21, 28, 30], Italia – 4(13.8%) [4, 10, 24, 25], Coreea de Sud – 3(10.3%) [11, 17, 26], India – 3(10.3%) [7, 23, 29] și Turcia – 2(6.9 %) [14, 15]. Vârsta medie a pacienților cu LPC a fost de 60.1±2.9 ani (de la 17 la 86 de ani), iar raportul dintre bărbați și femei 1:1.

Manifestările clinice în LPC sunt nespecifice, caracterizate printr-un polimorfism de simptome și includ: dureri în abdomen sau în regiunea lombară [2, 5, 6, 9, 10, 11, 14, 15, 16, 17, 22, 23, 24, 25, 27], disconfort abdominal [3], mărirea în volum a abdomenului [12], diaree [3, 14, 28, 30], scădere ponderală [3, 9, 10, 25], anemie [3, 7], sânge în scaun [5, 7,

8, 18], masă abdominală palpabilă [2, 3, 6, 7, 9, 11, 12, 17, 20, 23], constipație [9], flatulență [23]. Printre complicațiile LPC sunt descrise: hemoperitoneul [11], invaginația [4, 7, 13, 19, 22, 26, 29], ocluzia intestinală obstructivă [25], hemoragia în lumenul tractului gastrointestinal [5, 8, 27]. Determinarea markerelor tumorali (CEA, CA 125, CA 19.9, CA 72.4 și alfa-fetoproteina - AFP), în cadrul algoritmului de diagnostic preoperator, a demonstrat nivelul lor normal, în limitele valorilor de referință în toate cazurile [6, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 17, 27, 29, 30].

Conform ecografiei transabdominale, LPC a fost definit ca o formațiune hipo-/hiperecogenă, omogenă, de formă sferică [6, 10]. La tomografia computerizată (TC), LPC a fost vizualizat ca o formațiune solidă, omogenă, de densitate scăzută (22-25 HU), cu contururi clare (Fig. 1) și acumulare neuniformă a contrastului [6, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 17, 20, 22, 23, 28, 29]. Sawayama H., și coaut. (2017) au descris prezența calcificărilor în țesutul LPC endoluminal la scanarea computerizată [21]. Prin utilizarea imagisticii prin rezonanță magnetică, s-a identificat o tumoră caracterizată de un aspect hipointens pe imaginile T1W și o intensitate neomogenă a semnalului pe imaginile T2W. [12]. Tomografia cu emisii de pozitroni a evidențiat absorbția deoxiglucozei F-18 în țesutul LPC [21].

Colonoscopia, în cazul LPC intraluminal, evidențiază o tumoră polipoidă cu margini regulate, de culoare galbenă, fără semne de invazie în structurile adiacente, iar în unele cazuri poate fi vizualizat un ulcer pe mucoasă [5, 9, 10, 13, 14, 18, 19], 21, 26, 27, 28, 29]. În cazul LPC exofit, endoscopic pot fi observate semne de compresie externă a colonului [20].

Distribuția LPC în diferite părți ale colonului a fost următoarea: valva ileocecală - 2(6.9%) cazuri [2, 26], colon ascendent - 12(41.4%) [3, 6, 8, 10, 11, 12, 13, 17, 20, 21, 22, 23], colon transvers - 4(13.8%) [14, 15, 27, 29], colon descendent - 7(24.1%) [5, 7, 9, 16, 25, 28, 30] și doar într-un caz tumora a fost localizată în cec [4], unghiul hepatic al colonului [24], colon sigmoid [19] și rect [18].

Pentru LPC sunt caracteristice două tipuri macroscopice de localizare a tumorii în raport cu peretele colonului: (1) astfel, la apariția neoplaziei în stratul

submucos – se observă creșterea sa endofită (intraluminală); 2) în cazul dezvoltării tumorii din stratul subseros – este caracteristică varianta exofită (extraluminală) [20]. Trebuie remarcat faptul că LPC publicate anterior au fost localizate în principal intraluminal ($n=18$, 62.1%) [2, 3, 4, 5, 7, 8, 13, 14, 16, 18, 19, 21, 22, 25, 26, 27, 28, 29], creșterea tumorii extraluminal (Fig. 2) a fost observată în 8(27.6%) cazuri [6, 11, 12, 15, 17, 20, 23, 24] și mixte (intra+extraluminal) - în 3(10.3%) cazuri [9, 10, 30].

De regulă, LPC se prezintă drept o tumoră solitară și numai în publicația Sultania M. și coaut. (2019) - au fost descrise tumori multiple (așa-numita liposarcomatoză) [23]. Dimensiunea maximă a tumorii (LPC) a variat într-un interval semnificativ - de la 3.5cm la 23cm, iar valoarea medie a constituit 9.9 ± 1.1 cm. Mai mult decât atât, dimensiunea maximă a tumorii cu localizare extraluminală a depășit-o semnificativ pe cea

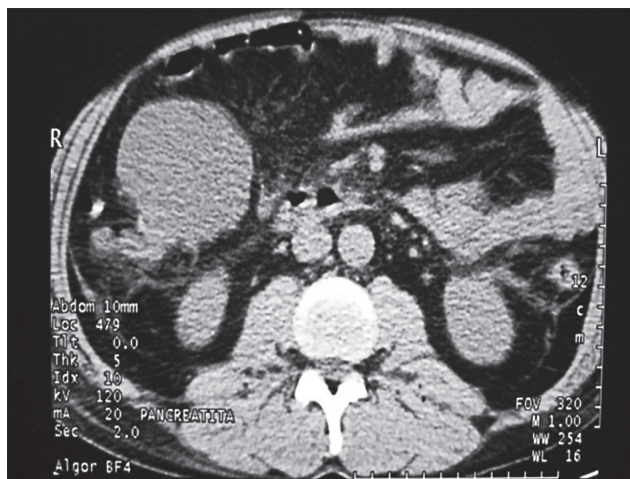


Figura 1. Tomografie computerizată a cavității abdominale (secțiune axială): formațiune solidă, omogenă (12x11x10cm), hipodensă (22-25 UH), localizată în regiunea inghinală pe dreapta (*). Publicat anterior [6].



Figura 2. Piesă postoperatorie după hemicolectomie dreaptă cu o tumoră extraluminală a colonului ascendent (*). Publicat anterior [6].

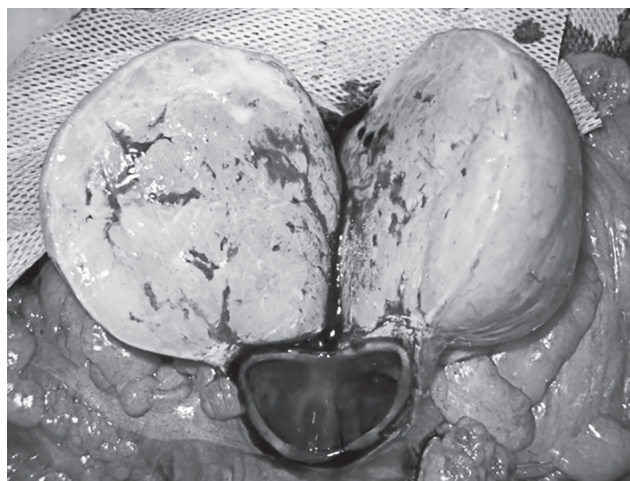


Figura 3. Piesă postoperatorie LPC în secțiune: tumoră galben-albicioasă, bine delimitată, cu origine din stratul subseros al colonului, mucoasa intactă. Publicat anterior [6].

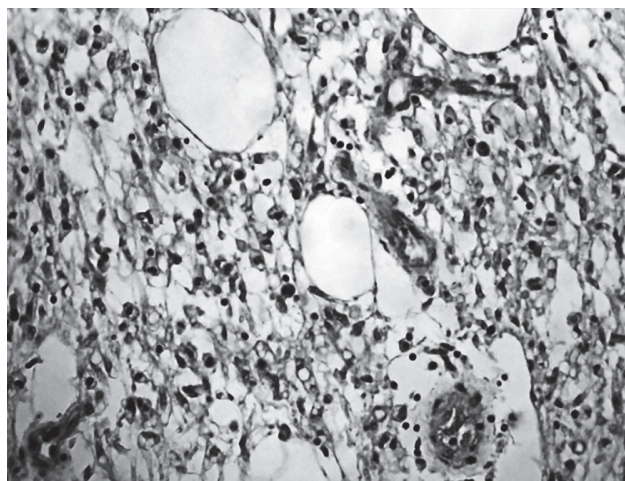


Figura 4. Examen histopatologic: tip mixoid al LPC (H&E, x200). Publicat anterior [6].

cu creșterea intraluminală: 17.1 ± 1.4 cm vs. 7.6 ± 0.8 cm, respectiv.

Datorită numărului relativ mic de cazuri de LPC, un protocol standardizat pentru tratamentul acestui tip de neoplasm nu a fost încă elaborat; cu toate acestea, tratamentul chirurgical cu rezecție R0 pare să fie metoda de elecție [3, 9, 10, 15, 15, 17, 19, 20, 23, 26, 27, 28, 29]. În majoritatea cazurilor calea de acces a fost aleasă laparotomia, însă în ultimul timp apar publicații unice despre abordul laparoscopic [26, 28] și robotic în tratamentul chirurgical al LPC [18, 27].

Volumul intervenției chirurgicale a inclus: hemicolectomie dreaptă [3, 4, 6, 11, 13, 14, 17, 20, 22, 23, 24], hemicolectomie stângă [5, 7, 9, 25, 28], rezecție segmentară de colon [27, 29], rezecție ileocecală [26], extirpare abdominoperineală [18], operația Hartmann [19]. Odată cu extinderea procesului neoplazic la organele abdominale au fost efectuate intervenții chirurgicale extinse, inclusiv: gastrectomie parțială cu extirparea implanturilor din omentul mare și mezocolon [10, 15], pancreatectomie centrală [12] și rezecție hepatică marginală (S_{VI}) [24].

Serafini L. și coaut. (2020) au descris stentarea temporară a colonului descendent cu un stent metalic auto-expandabil Wallflex™ (Boston Scientific SPA, Milano, Italia) în LPC cu ocluzie intestinală obstructivă, urmată de hemicolectomie stângă [25].

Linfodiseția a fost efectuată în câteva cazuri în timpul rezecției LPC în prezența adenopatiei regionale, cu toate acestea, examenul histopatologic nu a evidențiat metastaze tumorale în ganglionii limfatici [6, 9, 21, 28]. Doar în unele cazuri raportate au fost detectate celule tumorale metastatice în ganglionii limfatici regionali ai mezocolonului [3, 24], iar Kim M.C., și coaut. (2021) au identificat invazie tumorală vasculară și limfatică [26].

Doar într-un caz (3.4%) de LPC al colonului descendent, în baza reviziei laparoscopice cazul a fost apreciat inoperabil datorită diseminării tumorale în cavitatea abdominală și prezenței ascitei [30].

Este interesant faptul apariției LPC în variante sincrone sau metacrone cu alte neoplasme: asociat sincron cu cancerul de sân [3], cu liposarcom retroperitoneal dediferențiat [11], asociat metacron cu LPC pleomorf la 15 ani după înlăturarea liposarcomului mixoid retroperitoneal [17], LPC pe fond de limfom non-Hodgkin de stadiul IV [8] și asociere metacronă de LPC după tratamentul chirurgical al adenomului hipofizar [24].

Macroscopic, LPC (Fig. 3) este o tumoră solidă cu structură lobulară, în secțiune de culoare cenușiu-gălbui, fără zone vizibile de necroză sau hemoragii și cu mucoasă colonică intactă [3, 4, 7, 9, 10, 12, 14, 26]. În unele cazuri s-au determinat ulceratii pe mucoasa intestinală [13, 17, 29].

Conform clasificării Organizației Mondiale a Sănătății, se disting mai multe subtipuri histologice de liposarcoame: (1) bine diferențiate; (2) dediferențiate; (3) pleomorfe; (4) mixoide; și (5) liposarcoame mixte [7, 8, 9, 19, 21, 27]. În baza analizei datelor din literatură, subtipul histologic al LPC a fost dominat de liposarcomul bine diferențiat ($n=11$, 37,9%) [4, 5, 7, 8, 9, 16, 19, 23, 26, 28, 29], liposarcomul dediferențiat – 9(31,1%) cazuri [12, 13, 15, 18, 22, 24, 25, 27, 30], variantă pleomorfă – 4(13,8%) [3, 10, 14, 17], mixoidă (Fig. 4) – 3(10,3%) [2, 6, 20] și mixtă – 2(6,9%) [11, 21]. La evaluarea activității proliferative a tumorii s-a constatat că mitozele au fost absente sau înregistrate rar [7, 10, 14, 26], iar în unele cazuri au ajuns la 5-22/HPF [9, 21, 23, 27, 29].

În cadrul studiului imunohistochimic al LPC s-a constatat o expresie pozitivă pentru următorii markeri: CDK4 [9, 13, 15, 21, 28, 29], MDM2 [9, 21, 23, 25, 27, 28, 29], p16 [21], S-100 [7, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 23, 24, 26, 29] și Ki-67 între <3% și 50% [7, 12, 14, 26]. În același timp, s-a observat o reacție negativă pentru markerii CD117/c-kit [9, 11, 13, 14, 24, 25, 27, 29], citokeratină [27], DOG-1 [25, 29], CD31 [25, 29] și CD34 [9, 13, 14, 23, 24, 29].

Până în prezent, rolul radioterapiei și chimioterapiei în tratamentul LPC nu a fost încă stabilit [19, 26]. În literatura de specialitate este prezentat un singur caz în care s-a efectuat radioterapie adjuvantă cu o doză totală de 54 Gy în cazul rezecției incomplete a neoplasmului și s-a constatat o reducere parțială a tumorii reziduale [10]. În câteva cazuri raportate s-a efectuat chimioterapie adjuvantă după rezecția radicală a LPC [17, 20, 22].

Până în prezent, prognosticul pentru LPC este necunoscut datorită caracterului rar al tumorii, iar mai mulți autori consideră posibilitatea extrapolării factorilor care influențează supraviețuirea în cazul liposarcoamelor retroperitoneale (vârstă, variantă histologică, localizare etc.) [26, 27]. Liposarcoamele dediferențiate și pleomorfe sunt considerate tumori cu agresivitate înaltă, caracterizate prin tendință de recidivă locală și metastazare, fiind asociate cu o reducere semnificativă a supraviețuirii [27].

După rezecția LPC, recidiva tumorii a fost observată între 2 și 14 luni [14, 15, 20, 22], iar în cazuri izolate a fost nevoie de o a doua rezecție urmată de chimioterapie ulterioară [14]. În lucrarea lui Gromski MA. și coaut. [18], este prezentat un caz în care boala a progresat la 15 luni după tratamentul chirurgical, manifestându-se prin afectarea metastatică a plămânilor și sistemului osos. La momentul publicării, supraviețuirea fără recidivă a pacienților după tratamentul chirurgical al LPC a variat între 6 luni și 5 ani [4, 5, 6, 7, 9, 12, 19, 21, 25, 26, 27]. În același timp, s-a

raportat un rezultat fatal în intervalul de 24-28 de luni după intervenția chirurgicală [2, 10].

Astfel, liposarcoamele primare ale colonului sunt tumori rare, cu un prognostic insuficient de studiat. Până în prezent, tratamentul chirurgical cu rezecție

R0 reprezintă metoda de elecție pentru această patologie. Rolul chimioterapiei și radioterapiei adjuvante trebuie stabilit după acumularea unui număr suficient de observații.

Tabelul 1.

Caracteristica generală a pacienților cu LPC, publicate în literatura de specialitate (1989-2023).

Nº d/o	Autor, an	Țară	Vârstă	Gen	Localizare	Tip crește- re tumoră	Dimensiune tumoră (cm)	Tip his- tologic
#1	Wood DL. et al. (1989)	SUA	62	F	VIC	IL	12x7.5	M
#2	Parks RW. et al. (1994)	Irlanda	54	F	CA	IL	6x5x4	P
#3	Magro G. et al. (2000)	Italia	65	F	IC	IL	5	BD
#4	Chen KT. (2004)	SUA	52	F	CD	IL	7.5x5.5x5	BD
#5	Gutsu E. et al. (2006)	Moldova	46	M	CA	EL	12x11x10	M
#6	Chaudhary A. et al. (2007)	India	66	F	CD	IL	4.5	BD
#7	Shahidzadeh R. et al. (2007)	SUA	56	F	CA	IL	3.5x3x2.8	BD
#8	D'Annibale M. et al. (2009)	Italia	79	F	CA	IL + EL	5x5.2x4.7	P
#9	Jarboui S. et al. (2009)	Tunisia	69	M	CD	IL + EL (2)	7x6, 7, 6	BD
#10	Choi YY. et al. (2010)	Coreea de Sud	41	M	CA	EL	15x10	MX
#11	Takeda K. et al. (2012)	Japonia	71	M	CA	EL	13x8x5, 8x6x4	DD
#12	Kito Y. et al. (2014)	Japonia	84	F	CA	IL	10x3x3	DD
#13	Yaren A. et al. (2014)	Turcia	56	M	CT	IL	9x4x4	P
#14	Türkoğlu MA. et al. (2014)	Turcia	81	F	CT	EL	23x19x18	DD
#15	Rudnicki C. et al. (2015)	Polonia	34	M	CD	IL	4x2.5x2.5	BD
#16	Choi JH. et al. (2015)	Coreea de Sud	73	M	CA	EL	20x13x10	P
#17	Gromski MA. et al. (2015)	SUA	69	M	IR	IL	11x6	DD
#18	Fernandes SR. et al. (2016)	Portugalia	37	F	CS	IL	3.5x3x4	BD
#19	Chou CK, Chen ST. (2016)	China	62	M	CA	EL	14x13x9	M
#20	Sawayama H. et al. (2017)	Japonia	52	F	CA	IL	6.5 × 4.0 × 3.2	BD / DD
#21	Hollowoa B. et al. (2018)	SUA	64	M	CA	IL	11.8x6.2x4.8	DD
#22	Sultania M. et al. (2019)	India	57	F	CA	EL	20x15	BD
#23	Guadagno E. et al. (2019)	Italia	53	M	UH	EL	4x3	DD
#24	Serafini L. et al. (2020)	Italia	75	M	CD	IL	8	DD
#25	Kim MC. et al. (2021)	Coreea de Sud	59	M	VIC	IL	12.5x4.5x4	BD
#26	Fitzgerald K. et al. (2022)	SUA	66	F	CT	IL	2.8x1.5x1.4	DD
#27	Fujii K. et al. (2022)	Japonia	86	M	CD	IL	10	BD
#28	Hassan Y. et al. (2022)	India	17	F	CT	IL	8x5	BD
#29	Nakayama S. et al. (2023)	Japonia	54	M	CD	IL + EL	3	DD

VIC – valva ileocecală, CA – colon ascendent, IC – intestin cec, CD – colon descendent, CT – colon transvers, IR – intestin rect, CS – colon sigmoid, UH – unghiul hepatic, IL – intraluminal, EL – extraluminal, M – mixoid, P – pleomorf, BD – bine diferențiat, MX – mixt, DD – dediferențiat.

Bibliografie

1. Ghalyaie N., Szilagy E.J. *Colonic lipomas and liposarcomas*. Seminars in Colon and Rectal Surgery. 2015;26(2):115-118.
2. Wood DL, Morgenstern L. *Liposarcoma of the ileocecal valve: a case report*. Mt Sinai J Med. 1989;56(1):62-4.
3. Parks RW, Mullan FJ, Kamel HM, Walsh MY, McKelvey ST. *Liposarcoma of the colon*. Ulster Med J. 1994;63(1):111-3.
4. Magro G, Gurrera A, Di Cataldo A, Licata A, Vasquez E. *Well-differentiated lipoma-like liposarcoma of the caecum*. Histopathology. 2000;36(4):378-80.
5. Chen KT. *Liposarcoma of the colon: a case report*. Int J Surg Pathol. 2004;12(3):281-5.
6. Gutsu E, Ghidirim G, Gagauz I, Mishin I, Iakovleva I. *Liposarcoma of the colon: a case report and review of literature*. J Gastrointest Surg. 2006;10(5):652-6.
7. Chaudhary A, Arora R, Sharma A, Aggarwal S, Safaya R, Sharma S. *Primary colonic liposarcoma causing colo-colic intussusception: a case report and review of literature*. J Gastrointest Cancer. 2007;38(2-4):160-3.
8. Shahidzadeh R, Ponce CR, Lee JR, Chamberlain SM. *Liposarcoma in a colonic polyp: case report and review of the literature*. Dig Dis Sci. 2007;52(12):3377-80.
9. Jarbouli S, Moussi A, Jarraya H, Ben Mna K, Abdesselem MM, Kourda A, Ben Jilani S, Guettier C, Zaouche A. *Primary dedifferentiated liposarcoma of the colon: a case report*. Gastroenterol Clin Biol. 2009;33(10-11):1016-8.
10. D'Annibale M, Cosimelli M, Covello R, Stasi E. *Liposarcoma of the colon presenting as an endoluminal mass*. World J Surg Oncol. 2009;7:78.
11. Choi YY, Kim YJ, Jin SY. *Primary liposarcoma of the ascending colon: a rare case of mixed type presenting as hemoperitoneum combined with other type of retroperitoneal liposarcoma*. BMC Cancer. 2010;10:239.
12. Takeda K, Aimoto T, Yoshioka M, Nakamura Y, Yamahatsu K, Ishiwata T, Naito Z, Miyashita M, Uchida E. *Dedifferentiated liposarcoma arising from the mesocolon ascendens: report of a case*. J Nippon Med Sch. 2012;79(5):385-90.
13. Kito Y, Fujii T, Nishiyama T, Saigo C, Okumoto T, Yokoyama N, Takeuchi T. *Peduncular liposarcoma of the colon: a case report and literature review*. J Gastrointest Cancer. 2014;45 Suppl 1:248-51.
14. Yaren A, Değirmencioglu S, Callı Demirkan N, Gökçen Demiray A, Taşköylü B, Doğu GG. *Primary mesenchymal tumors of the colon: a report of three cases*. Turk J Gastroenterol. 2014;25(3):314-8.
15. Türkoğlu MA, Elpek GÖ, Doğru V, Çalış H, Uçar A, Arıcı C. *An unusual case of primary colonic dedifferentiated liposarcoma*. Int J Surg Case Rep. 2014;5(1):8-11.
16. Rudnicki C, Romanowski M, Mędrek-Socha M, Stec-Michalska K. *The diagnosis of sigmoid liposarcoma in a young male with metabolic syndrome*. J Clin Diagn Res. 2015;9(12):OD01-3.
17. Choi JH, Hwang IG, Cha SJ, Lee TJ, Jang JS. *Occurrence of colonic liposarcoma after retroperitoneal liposarcoma*. Korean J Intern Med. 2015;30(1):125-8.
18. Gromski MA, Aggarwal A, George V, Marks RA, Luz LP. *Dedifferentiated liposarcoma presenting as a large rectal mass*. Gastrointest Endosc. 2015;82(6):1134; discussion 1134-5.
19. Fernandes SR, Rita Gonçalves A, Lopes J, Moura Santos P, Lopes da Silva H, Crujo C, Velosa J. *Primary liposarcoma of the sigmoid presenting as colonic intussusception - A case report*. Rev Esp Enferm Dig. 2016;108(9):591-4.
20. Chou CK, Chen ST. *Computed tomography identification of an exophytic colonic liposarcoma*. Radiol Case Rep. 2016;11(3):161-4.
21. Sawayama H, Yoshida N, Miyamoto Y, Uchihara T, Toihata T, Yagi T, Hiyoshi Y, Iwatsuki M, Baba Y, Baba H. *Primary colonic well-differentiated / dedifferentiated liposarcoma of the ascending colon: a case report*. Surg Case Rep. 2017;3(1):96.
22. Hollowoa B, Lamps LW, Mizell JS, English GW 3rd, Bridge JA, Ram R, Gardner JM. *Dedifferentiated liposarcoma mimicking a primary colon mass*. Int J Surg Pathol. 2018;26(2):174-179.
23. Sultania M, Muduly D, Jha S, Kar M, Mitra S. *Primary colonic liposarcomatosis: report of a case with review of literature*. Autops Case Rep. 2019;9(1):e2018056.
24. Guadagno E, Peltrini R, Stasio L, Fiorentino F, Bucci L, Terracciano L, Insabato L. *A challenging diagnosis of mesenchymal neoplasm of the colon: colonic dedifferentiated liposarcoma with lymph node metastases-a case report and review of the literature*. Int J Colorectal Dis. 2019;34(10):1809-1814.
25. Serafini L, Lauro A, Eusebi LH, Vaccari S, Pirini MG, D'Andrea V, Marino IR, Cervellera M, Tonini V. *Dedifferentiated liposarcoma of the descending colon: A case report and review of the literature*. Dig Dis Sci. 2020;65(6):1643-1651.
26. Kim MC, Park SS, Sohn DK, Han KS, Park SY, Chang HJ. *Pedunculated colonic liposarcoma of the ileocecal valve manifesting as intussusception: A case report and literature review*. J Dig Dis. 2021;22(11):672-677.
27. Fitzgerald K, Slama EM, Bernescu I. *Dedifferentiated liposarcoma of the transverse colon*. Am Surg. 2022;88(4):790-792.
28. Fujii K, Okita A, Tsukuda K, Yamamoto S, Yokoyama N. *Totally laparoscopic colectomy with intracorporeal anastomosis for colonic liposarcoma: A case report*. Asian J Endosc Surg. 2022;15(4):824-827.
29. Hassan Y, Rather AA, Akhtar Z. *Primary colonic liposarcoma presenting as intussusception: A case report from the Kashmir valley*. Hamdan Med J. 2022;15(2):104-107.
30. Nakayama S, Matsumura K, Fukuda A, Seno H. *A case of dedifferentiated liposarcoma of the descending colon*. Clin J Gastroenterol. 2023;16(3):361-365.

CZU: 616.381-006-091.8-07-08

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.45>

TUMORILE MUCINOASE RETROPERITONEALE PRIMARE

Eugen GUȚU¹, dr. hab. în șt. med., prof. univ.,**Ana MIȘINA²**, dr. hab. în șt. med.,**Igor MIȘIN^{1,3}**, dr. hab. în șt. med., prof. cerc.¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,²IMSP Institutul Mamei și Copilului,³IMSP Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova*e-mail: mishin_igor@mail.ru*

Rezumat.

Autorii prezintă o trecere în revistă a literaturii de specialitate cu privire la diagnosticul, tratamentul și caracteristicile morfologice ale tumorilor rare – tumorile mucinoase retroperitoneale primare.

Cuvinte cheie: tumori mucinoase chistice retroperitoneale primare, chistadenomul mucinos retroperitoneal, chistadenomul mucinos borderline, chistadenocarcinomul mucinos.

Summary. Primary retroperitoneal mucinous tumors.

The authors present a review of the literature on the diagnosis, treatment and morphological features of rare tumors – primary retroperitoneal mucinous tumors.

Keywords: primary retroperitoneal mucinous cystic neoplasm, retroperitoneal mucinous cystadenoma, borderline mucinous cystadenoma, mucinous cystadenocarcinoma.

Резюме. Первичные ретроперитонеальные муцинозные опухоли.

Авторами представлен обзор литературы по диагностике, лечению и морфологическим особенностям редких новообразований – первичных ретроперитонеальных муцинозных опухолей.

Ключевые слова: первичные ретроперитонеальные кистозные муцинозные опухоли, ретроперитонеальная муцинозная кистаденома, пограничная муцинозная кистаденома, муцинозная кистаденокарцинома.

Tumorile primare care provin din țesuturile moi ale spațiului retroperitoneal sunt neoplasme rare și reprezintă 0.01%–0.2% în structura tuturor neoplasmelor [1, 2]. Aproximativ 70%-80% dintre tumorile retroperitoneale primare demonstrează potențial malign [1]. Tumorile mucinoase retroperitoneale primare (TMRP) sunt neoplasme epiteliale destul de rare și în literatura mondială până în prezent au fost publicate mai puțin de 200 de cazuri [3, 4]. După criteriile patologice, TMRP sunt clasificate în trei categorii: (1) chistadenomul mucinos retroperitoneal; (2) chistadenomul mucinos retroperitoneal limitrof și (3) chistadenocarcinomul mucinos retroperitoneal [3, 4, 5, 6, 7]. Potrivit lui C. Danan C. și coaut. (2020) chistadenomul mucinos retroperitoneal benign reprezintă 35.7%, borderline – 13.4% și maligne – 50.9% în structura TMRP [8]. TMRP poate fi localizat oriunde în spațiul retroperitoneal, dar predominant, în 94% din cazuri, tumorile sunt localizate în regiunile laterale ale spațiului retroperitoneal pe ambele părți (1:1) [3, 6].

Histogenia TMRP nu a fost încă suficient studiată, întrucât în condiții normale nu există structuri epiteliale în spațiul retroperitoneal, iar astăzi în lite-

ratură există patru ipoteze ale originii lor: (i) Țesut ovarian ectopic; (ii) Metaplazia celomică (iii) Varianta de teratom monodermic; și (iv) chist de duplicare intestinală (enterogen) [9]. Cele mai frecvent acceptate teorii despre originea TMRP sunt primele două, care explică dezvoltarea lor din țesutul ovarian sau metaplazia epiteliului celomic [8, 10]. Următoarele fapte mărturisesc în favoarea originii TMRP din țesutul ovarian: (1) În 94.6% din cazuri, aceste tumori sunt diagnosticate la femei [8]; (2) Din punct de vedere morfologic, tumorile sunt complet identice cu chistadenomul mucinos ovarien [3, 9, 11, 12]; (3) Detectarea consecventă a exprimării pozitive a receptorilor de estrogen (ER) în țesutul tumoral [8]. A doua teorie cea mai citată este originea TMRP din invaginarea mezoteliului multipotențial și metaplazia mucinoasă ulterioară a acestuia [11, 13].

Chistadenomul mucinos retroperitoneal (CMR) a fost descris pentru prima dată de R.M. Handfield-Jones în 1924 [14] și după S. Frini și coaut. (2022) mai puțin de 60 de cazuri documentate sunt prezentate în literatura străină [15]. Vârsta medie a pacienților cu CMR este de 36 de ani și a variat între 14 și 85 de ani [8]. Principalele manifestări clinice la aceste tu-

mori au fost: dureri abdominale/de spate [9, 10, 11, 12, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22] și masa palpabilă [11, 16, 19, 21]. Cu toate acestea, literatura descrie, de asemenea, depistarea incidentală a CMR în timpul ultrasonografiei programate [3, 6, 23].

Examinarea markerelor oncologice (CA 19-9, CA 125, β -HCG, α -FP, CEA), de regulă, demonstrează nivelul lor normal [6, 11, 12, 16, 18, 19, 21, 22]. Numai în cazuri izolate este o creștere a CEA [20] și CA 19-9 urmată de normalizare după înlăturarea tumorii [3, 18, 20].

La tomografia computerizată (TC), aceste tumori au fost vizualizate ca formațiuni lichide omogene, monocamerale, cu pereți subțiri, cu un contur clar, fără structuri interne și excrescențe papilare, absența unei componente solide, precum și absența semnelor de invazie în organele adiacente, limfadenopatie regională și ascita [3, 6, 9, 10, 11, 15, 16, 17, 19, 20, 21, 22, 23]. În cazuri rare, a fost vizualizată o formațiune chistică cu o singură cameră, cu pereți groși, cu o componentă parietală nodulară (20 mm), fără acumulare de contrast [18, 24]. De asemenea, în observații unice, CMR au fost vizualizate ca formațiuni chistice cu mai multe camere [12]. Conform lui Y.Zhang și coaut. (2020) în 50% din cazuri, la utilizarea metodelor de cercetare radiologică, în pereții CMR pot fi vizualizate calcificări periferice [6].

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) a evidențiat CMR ca formațiuni chistice cu pereți subțiri, cu un semnal omogen ridicat pe T2W și scăzut pe T1W [9, 17, 20]. Dimensiunea medie a CMR este de 12.65 cm, dar în 19.6% din cazuri există și formațiuni gigantice care depășesc 20 cm [8].

Diagnosticul preoperator corect al CMR, precum și al altor TMRP, prezintă dificultăți semnificative asociate cu următoarele caracteristici clinice, de laborator și imagistice ale tumorilor: (1) Simptome nespecifice chiar și în cazul tumorilor mari; (2) Lipsa testelor de laborator specifice și a markerelor oncologice; (3) Absența anumitor semne radiologice, care determină o interpretare eronată a neoplasmelor vizualizate în favoarea chisturilor renale sau ovariene [3, 12, 19, 25].

Intervenția chirurgicală în CMR este indicată pentru a preveni malignizarea, infecția și complicațiilor compresive (cum ar fi hidronefroza), precum și pentru a stabili un diagnostic definitiv [10, 11, 19, 21]. În majoritatea cazurilor (71.4%), intervențiile chirurgicale pentru aceste tumori sunt efectuate prin laparotomie [8, 9, 15, 16, 18, 20, 21, 22]. În ultimii ani, au apărut tendințe către o utilizare mai largă a tehnologiilor minim invazive – laparoscopia chirurgicală [3, 6, 8, 10, 12, 17, 18, 19, 23]. Principiul principal al intervenției chirurgicale în CMR este excizia completă a unei tumori chistice fără a încălca integri-

tatea acesteia pentru a preveni pătrunderea lichidului intratumoral în țesuturile adiacente și implantarea celulelor tumorale [3, 6, 8, 11, 12, 19, 21, 23].

Macroscopic, CMR sunt formațiuni chistice cu o singură cameră, cu o suprafață netedă, cu conținut lichid vâcos, transparent, incolor sau gălbui [9, 12, 15, 19, 21, 24]. La examinarea lichidului din CMR pentru markerii tumorali, a fost observat un conținut ridicat de CEA și CA125 [17]. La examenul histopatologic, CMR sunt reprezentate de o formațiune chistică cu o capsulă fibroasă subțire (1-3 mm), a cărei suprafață interioară este acoperită cu un epiteliu mucinos columnar unistratificat, cu mucină intracelulară abundentă și nucleii mici localizați bazal în celulele epiteliale. [7, 8, 12, 15, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 26], precum și zone de celule mezoteliale deprimite [9, 15, 261]. S-a remarcat absența atipiei, a activității mitotice și a invaziei în stromă. Un număr de rapoarte indică absența țesutului ovarian [8, 10, 18, 19].

Studiile imunohistochimice determină o expresie difuză pronunțată a receptorilor de estrogeni (ER) în epiteliu [8, 26] și pereții tumorii [8, 21] și expresia focală a calretininei în stromă [8]. În prezența celulelor mezoteliale, în ele se determină o reacție pozitivă a calretininei și WT1 [9, 15, 26]. Mai mult, au fost înregistrate expresia pronunțată a BerEP4 [9], MUC1 [16], MUC2 [16, 20], MUC5AC [16, 20], CDX2 [16], CK7 [7, 21, 24, 26], CK17 [26], CA125 [21] în epiteliul mucinos al tumorii. În cazul unui nivel seric crescut al markerului CA 19-9, imunohistochimia a evidențiat expresia sa pozitivă în celulele epiteliale a CMR [18].

Prognosticul pentru CMR este favorabil și nu se observă recidive după tratament chirurgical radical, iar rata de supraviețuire la 5 ani este de 100% [3, 4].

Chistadenomul mucinos retroperitoneal borderline (CMRB) a fost descris pentru prima dată de J. Nagata și coaut. în 1987 [27] și conform S.M. Son și coaut. (2023) în literatură au fost descrise 32 de cazuri ale acestei variante de CMRB [28]. Aceste tumori se caracterizează prin absența semnelor clinice și radiologice specifice care să determine un diagnostic preoperator adecvat, iar patogeniza neoplasmelor și gradul de agresivitate a acestora nu au fost stabilite [7]. CMRB a fost observată predominant la femei (n=26, 81.2%), cu o vârstă medie de aproximativ 40 de ani (de la 22 la 68 de ani) [28].

Principalele simptome clinice în CMRB sunt: dureri în abdomen sau spate [2, 5, 28, 29, 30, 31], mărirea abdomenului [5, 6, 30, 31, 32] și o masă palpabilă în cavitatea abdominală [2, 30, 31, 32; 33]. În cazuri rare, a fost observată o creștere a nivelului serologic al markerelor oncologice (CEA, CA 125, CA 19-9) [29, 33], dar nivelul acestora nu a avut valoare diagnostică sau prognostică [28].

Pentru CMRB, nu există semne radiologice caracteristice (TC, IRM), iar în cele mai multe cazuri aceste tumori sunt reprezentate de formațiuni chistice unice sau multicamerale [2, 5, 25, 29, 31, 32, 33, 34], cu cea mai mare dimensiune de la 3 la 28 cm, cu o componentă solidă (Fig.1 A, B) sau noduli parietali în observații unice [6, 30]. În unele cazuri, se vizualizează calcificarea periferică localizată în peretele tumoral [29]. Implanturile peritoneale, ascita și limfadenopatia sunt absente [2, 5, 29, 30].

Metoda terapeutică de elecție este înlăturarea completă a tumorii fără a încălca integritatea capsulei, pentru a preveni diseminarea celulelor tumorale în țesuturile adiacente [3, 29, 34]. Intervențiile chirurgicale se efectuează atât în mod deschis, prin laparotomie [2, 5, 25, 30, 31, 32, 33], cât și folosind laparoscopia chirurgicală [25, 28, 29, 34] și tehnologia robotică [25]. În unele cazuri, volumul intervenției chirurgicale a fost extins datorită histerectomiei cu salpingo-ovarectomie bilaterală [7].

Macropreparatul tumorii în secțiune este reprezentată de o formațiune chistică sau chistic-solidă cu conținut mucinos lichid sau păstos [2, 28, 29, 30, 31, 33, 34]. La examenul histologic al CMRB, peretele interior al tumorii chistice a fost căptușit cu epiteliu mucinos atipic de tip intestinal (2-3 straturi celulare), constând din celule columnare și caliciforme fără invazie stromală [2, 5, 28, 29, 30, 31, 32, 34]. Celulele tumorale sunt caracterizate prin atipii nucleare ușoare până la moderate, activitatea mitotică este absentă sau apar mitoze unice. Au fost determinate zone de calcificare și acumulări de extravazări de mucină în peretele tumoral [2, 28, 29, 33, 34].

Imunohistochimia arată expresie pozitivă în epitelul tumoral pentru CK7 [5, 6, 28, 29, 31, 34], CK19 [29], CK20 [2, 5, 6, 28, 29, 31, 33, 34], pankeratină [2], CEA [2, 6, 31], CDX2 [28, 33, 34] și Ki-67-30-50% [2]. În același timp, a fost observată o reacție negativă la receptorii WT1, PAX8, inhibină și estrogeni [29, 31, 33]. Din punct de vedere al tabloului histopatologic, CMRB este complet similar cu tumorile mucinoase ovariene borderline [28, 32].

Chimioterapia adjuvantă nu a fost utilizată din cauza rezecției R0 și lipsa recidivării tumorii. Prognosticul acestor tumori rămâne incert din cauza rarității patologiei și perioada de urmărire după tratamentul chirurgical este mai mică de doi ani în majoritatea cazurilor (75%) [28].

Cistadenocarcinomul mucinos retroperitoneal (CACMR) CACMR a fost descris pentru prima dată de GW Douglas și coaut. în 1965 [35] și conform lui Y. Morihisa și coaut. (2023) în literatura de specialitate au fost descrise 86 de cazuri ale acestei variante de CACMR [36]. CACMR au fost semnificativ mai frecvente la femei decât la bărbați - 77 (89.5%) față de 9 (10.5%) [36]. Pe baza unei meta-analize a 78 de cazuri de CACMR publicată de E. Myriokefalitaki și coaut. [37] au constatat că vârsta bărbaților o depășește semnificativ pe cea a femeilor - 62.2 ± 6.5 ani vs 42 ± 1.6 ani ($p=0,005$). Conform unei revizuii sistemice a literaturii de către B. Pellegrino și coaut. [38] a constatat că 46% din observațiile CACMR provin din țările asiatice.

În literatura străină au fost publicate observații sporadice ale CACMR în timpul sarcinii [39, 40, 41, 42]. Aceste tumori au fost diagnosticate la 20 de săptămâni.

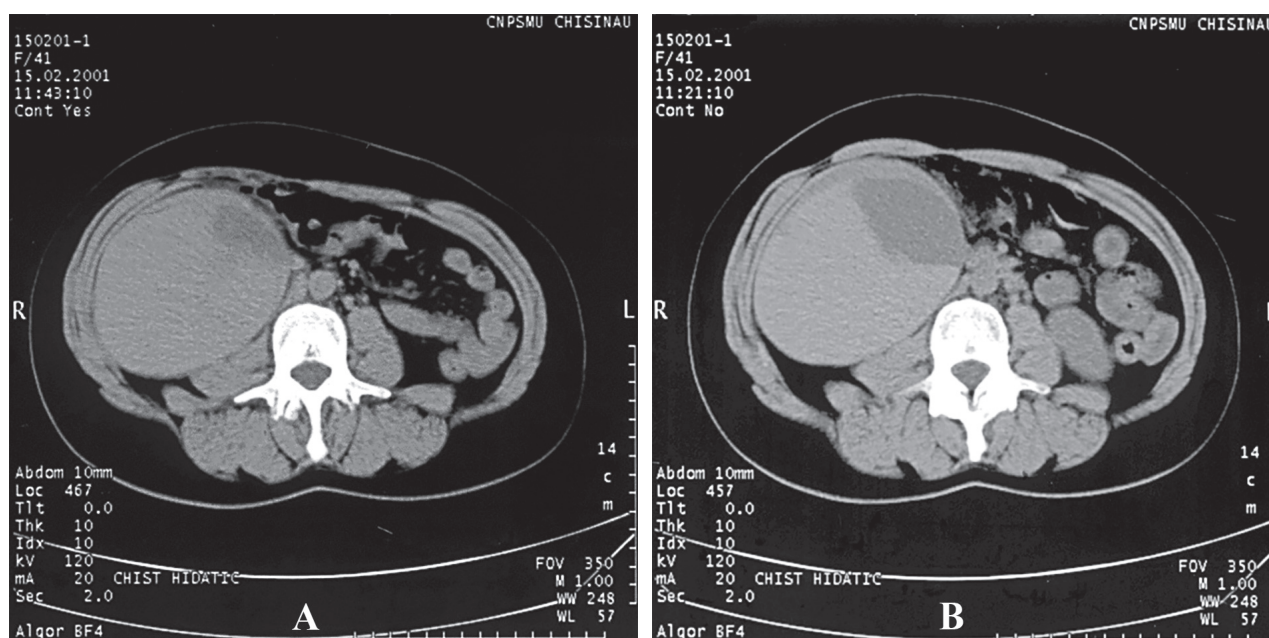


Figura 1 (A, B). Tomografie computerizată (proiecție axială): Formațiune chistică (21x16 cm, 25-60 HU) în spațiul retroperitoneal din dreapta. Publicat anterior [30]

tămâni de gestație [41], 28 de săptămâni [39] și 29 de săptămâni [40] în timpul ecografiei de rutină, precum și în timpul operației cezariene [42]. Intervențiile chirurgicale pentru aceste tumori au fost efectuate în timpul sarcinii [39, 40] și în perioada postpartum [41, 42].

Principalele manifestări clinice în CACMR au inclus mase tumorale palpabile (42.9%), dureri abdominale (23.8%) și mărirea abdomenului (21.4%) [37]. La determinarea markerelor tumorali (CEA, CA 125, CA 19-9), în unele cazuri s-a înregistrat creșterea acestora [36, 40, 43, 48, 50, 51]. Cu toate acestea, nivelul markerelor tumorali nu se corelează cu dimensiunea tumorii și, de asemenea, nu are valoare prognostică pentru dezvoltarea recidivelor tumorale și supraviețuirea [37]. Conform datelor CT, formațiunile chistice simple sau multiple cu pereți subțiri cu contururi clare au fost vizualizate cu noduri parietale solide sau chisturi fiice și calcificări în perete [36, 43, 46, 47, 48]. RMN-ul a evidențiat o tumoră chistică cu noduli parietali, un semnal izointens pe T1W și un semnal ridicat pe T2W [36, 43, 44, 50]. Tomografia cu emisie de pozitroni arată o absorbție crescută a 18F-FDG în tumoră și în special în nodulii solizi parietali [50].

Principalele manifestări clinice în CACMR au inclus formațiuni tumorale palpabile (42.9%), dureri abdominale (23.8%) și mărirea abdomenului (21.4%) [37]. La determinarea markerelor tumorali (CEA, CA 125, CA 19-9), în unele cazuri s-a înregistrat creșterea acestora [36, 40, 43, 48, 50, 51]. Cu toate acestea, nivelul markerelor tumorali nu se corelează cu dimensiunea tumorii și, de asemenea, nu are valoare prognostică pentru dezvoltarea recidivelor tumorale și supraviețuirea [37]. Conform datelor TC, se vizualizează formațiuni chistice simple sau multiple cu pereți subțiri cu contururi clare cu noduli solizi parietali sau chisturi fiice și calcificări în perete [36, 43, 46, 47, 48]. La IRM se evidențiază o tumoră chistică cu noduli parietali, cu un semnal izointens pe T1W și un semnal înalt pe T2W [36, 43, 44, 50]. Tomografia cu emisie de pozitroni arată o absorbție crescută a 18F-FDG în tumoră și în special în nodulii solizi parietali [50].

Principiul de bază al tratamentului chirurgical este îndepărtarea completă a tumorii fără a-i încălca integritatea, în principal prin abord laparotomic [37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 49]. Cu toate acestea, rupturi tumorale intraoperatorii au fost observate în 13% din cazuri [38]. Rolul disecției ganglionilor limfatici în tratamentul chirurgical al CACMR nu a fost stabilit și se realizează după principiul *case-by-case* [50]. Doar publicațiile rare descriu utilizarea tratamentului laparoscopic al acestor tumori [45, 46, 50].

Dimensiunea maximă medie a tumorii la examenul histopatologic a fost de 15 cm [37, 38] sau a depășit 10 cm în 85.5% din cazuri [37]. La secțiunea unui

macropreparat, tumora îndepărtată este reprezentată de o formațiune unicamerală cu noduli parietali mari de până la 12 mm în diametru [43, 47]. Examenul histopatologic a evidențiat multiple formațiuni cavitare acoperite cu epiteliu de tip intestinal: de la adenom la o variantă invazivă de adenocarcinom [43]. O serie de rapoarte au remarcat prezența mitozelor de până la 19/10 HPF, precum și a mitozelor atipice [47].

Imunohistochimia a evidențiat expresia pozitivă a CK7 [36, 40, 43, 47, 48, 50, 51], CEA [43], CA 19-9 [44], AE1/3 [36], Ki67 $\approx$ 15% [51], o reacție slabă la p53 [48] și reacție negativă la CK20 [36, 43, 48, 50] în celulele tumorale. De asemenea a fost înregistrată o reacție negativă la receptorii de progesteron (PR) și estrogen (ER) în celulele stromale asemănătoare cu ovarele [43, 44].

Experiența colectivă acumulată în tratamentul CACMR ne permite să o considerăm o variantă agresivă a TMRP cu un potențial înalt de recidivă [43, 44]. Astfel, frecvența recidivei locale în această variantă de TMRP este $\approx$ 40% și, în plus, sunt descrise cazuri de metastază tumorală la organe îndepărtate, inclusiv ficatul [7], coloana/oasele [36, 44], glanda suprarenală [7] și mediastinul [7].

Rolul chimioterapiei adjuvante în tratamentul CACMR nu a fost stabilit și, ca urmare, a fost efectuat selectiv. Cele mai frecvente scheme de chimioterapie au fost: ciclofosmidă + adriamicină, ciclofosmidă, adriamicină + cisplatină, cisplatină, carboplatină + paclitaxel, carboplatină [43, 44, 45, 49].

Recidivele CACMR au fost observate în 40% din cazuri și ratele de supraviețuire la 1, 2 și 5 ani au fost de 85.9%, 80.7% și, respectiv, 75.4% [37]. În același timp, H.Tokai și coaut. (2017) au descris observația unei paciente de 29 de ani cu o supraviețuire de 80 de luni după îndepărtarea chirurgicală a tumorii fără metastaze la distanță și fără recidivă locală ulterioară [43].

Astfel, TMRP aparțin patologiei orfane și includ o gamă largă de neoplasme: de la benigne (cistoadenom mucinos retroperitoneal) la maligne (cistadenocarcinom mucinos retroperitoneal). Semnele clinice și radiologice la aceste tumori sunt nespecifice, iar diagnosticul corect preoperator prezintă anumite dificultăți. Principala metodă de tratament este îndepărtarea chirurgicală cu rezecție R0 și păstrarea integrității tumorii. Rolul tratamentului adjuvant nu a fost încă stabilit și este necesară acumularea în continuare a materialului clinic suficient pentru a stabili regimuri de chimioterapie optime pentru această patologie.

Bibliografie

1. Sassa N. *Retroperitoneal tumors: Review of diagnosis and management*. Int J Urol. 2020;27(12):1058-1070.
2. Falidas E, Konstandoudakis S, Vlachos K, Archontovasilis F, Mathioulakis S, Boutzouvis S, Villias C.

- Primary retroperitoneal mucinous cystadenoma of borderline malignancy in a male patient. Case report and review of the literature.* World J Surg Oncol. 2011;9:98.
3. Dayan D, Abu-Abeid S, Klausner JM, Sagie B. *Primary retroperitoneal mucinous cystic neoplasm: Authors' experience and review of the literature.* Am J Clin Oncol. 2016;39(5):433-40.
 4. Wolf B, Kunert C, Horn LC, Einkenkel J. *Management of primary retroperitoneal mucinous tumors: A retrospective meta-analysis.* Int J Gynecol Cancer. 2017;27(6):1064-1071.
 5. Kavanagh TR, Nwaoduah N, Richard SD, Bowne WB, Rosenblum NG. *Surgical resection of a rare primary retroperitoneal mucinous borderline tumor of Müllerian origin: A case report.* Gynecol Oncol Rep. 2022;44:101104.
 6. Zhang Y, Yang J, Chen Z, Sun J, Wang P. *Laparoscopic resection and pre-operative imaging of primary retroperitoneal mucinous neoplasms: A retrospective case series.* Cancer Manag Res. 2020;12:5451-5460.
 7. Roma AA, Malpica A. *Primary retroperitoneal mucinous tumors: a clinicopathologic study of 18 cases.* Am J Surg Pathol. 2009;33(4):526-33.
 8. Danen C, Leschke T, Bassi D, Sharma R. *First report of retroperitoneal mucinous cystadenoma in a patient with hirsutism.* Clin Med Res. 2020;18(1):27-32.
 9. Afzal Z, Stupalkowska W, Mahler-Araujo MB, Bowden D, Davies RJ. *A case of successful surgical management of primary retroperitoneal mucinous cystadenoma.* J Surg Case Rep. 2020;2020(3):rjaa045.
 10. Pesapane F, Van Renterghem S, Patella F, De Visschere P, Villeirs G. *A case report and a literature review of primary retroperitoneal mucinous cystadenoma: the importance of imaging in diagnosis and management.* Future Oncol. 2018;14(28):2923-2931.
 11. Nardi WS, Dezanzo P, Quildrian SD. *Primary retroperitoneal mucinous cystadenoma.* Int J Surg Case Rep. 2017;39:218-220.
 12. Lee SE, Oh HC, Park YG, Choi YS, Kim MK. *Laparoscopic excision of primary retroperitoneal mucinous cystadenoma and malignant predicting factors derived from literature review.* Int J Surg Case Rep. 2015;9:130-3.
 13. Tomisaki I, Matsuyama A, Jotatsu M, Yamamura S, Onishi R, Fujimoto N. *Primary retroperitoneal mucinous cystadenocarcinoma with transition from the mesothelium.* IJU Case Rep. 2020;3(4):137-140.
 14. Handfield-Jones R M. *Retroperitoneal cysts: Their pathology, diagnosis, and treatment.* Br J Surg. 1924;12(45):119-134.
 15. Frini S, Ben Hammouda S, Bellalah A, Chebanne C, Bchir S, Njim L, Zakhama A, Hadhri R. *Primary retroperitoneal mucinous cystadenoma: A case report with review of literature.* Ann Med Surg (Lond). 2022;84:104818.
 16. Knezevic S, Ignjatovic I, Lukic S, Matic S, Dugalic V, Knezevic D, Micev M, Dragasevic S. *Primary retroperitoneal mucinous cystadenoma: A case report.* World J Gastroenterol. 2015;21(17):5427-31.
 17. Koyama R, Maeda Y, Minagawa N, Shinohara T, Hamada T. *Laparoscopic resection of a primary retroperitoneal mucinous cystadenoma.* Case Rep Gastroenterol. 2019;13(1):159-164.
 18. Koyama R, Maeda Y, Minagawa N, Shinohara T, Hamada T. *A rare case of primary retroperitoneal cystadenoma with a mural nodule and high serum CA19-9 level.* Am J Case Rep. 2019;20:833-837.
 19. Lee SY, Han WC. *Primary retroperitoneal mucinous cystadenoma.* Ann Coloproctol. 2016;32(1):33-7.
 20. Nam YJ, Kim TN, Kim KH, Gu MG, Lee JY. *A case of primary retroperitoneal mucinous cystadenoma arising from the retropancreatic area.* Korean J Gastroenterol. 2014;63(3):187-90.
 21. Taherinezhad Ledari A, Kamrani G, Rouhi T, Nikbakhsh N. *Primary retroperitoneal mucinous cystadenoma in a female patient: A case report.* Int J Surg Case Rep. 2022;94:107099.
 22. Zevallos Quiroz JC, Toran Monserrat FJ, de Santiago Urquijo FJ, Cormenzana Lizarribar EP, Arrinda Yeregui JM. *Primary retroperitoneal mucinous cystadenoma.* Cir Esp. 2016;94(6):365-6.
 23. Foula MS, AlQattan AS, AlQurashi AM, AlShaqaq HM, Mirza Gari MK. *Incidentally discovered huge retroperitoneal mucinous cystadenoma with successful laparoscopic management: Case report.* Int J Surg Case Rep. 2019;61:242-245.
 24. Vicario FJ, Estalella L, Hermoso J, Díaz F, Gris P. *Primary retroperitoneal mucinous cistoadenoma. An uncommon tumour in a young woman.* Cir Esp. 2016;94(4):243-5.
 25. Zhang J, Zeng Q, Kang J, Chen J, Luo G, Liang Y. *Primary retroperitoneal mucinous cystic tumour of borderline malignancy mimicking kidney duplicate: cases report and literature review.* BMC Urol. 2023;23(1):32.
 26. Van Treeck BJ, Horton RK, Lee HE, Rosty C, Pai RK, Graham RP. *Mesenteric and retroperitoneal mucinous cystic neoplasms: A case series.* Int J Surg Pathol. 2021;29(6):606-614.
 27. Nagata J, Yamauchi M, Terabe K, Watanabe T, Ichihara H, Takagi H, Nakashima N. *A case of retroperitoneal mucinous cystadenoma of borderline malignancy.* Nihon Geka Gakkai Zasshi. 1987;88(4):489-92.
 28. Son SM, Woo CG, Yun SJ, Lee OJ. *Primary retroperitoneal mucinous cystic neoplasm of borderline malignancy with KRAS and GNAS co-mutation: a case report.* J Int Med Res. 2023;51(5):3000605231172469.
 29. Chaves MM, Castro R, Mota-Vieira L, Carneiro V. *A rare case of a primary retroperitoneal mucinous cystic tumour with borderline malignancy and literature review.* BMJ Case Rep. 2019;12(9):e230708.
 30. Gutsu E, Mishin I, Gagauz I. *Primary retroperitoneal mucinous cystadenoma. A case report and brief review of the literature.* Zentralbl Chir. 2003;128(8):691-3.
 31. Haeri H, Vosooghi B, Asadi Amoli F. *Primary retroperitoneal mucinous tumor of low malignant potential in a Persian woman.* Acta Med Iran. 2014;52(9):717-20.

32. Manrai M, Takesita N, Ishida H, Takashima A, Adachi T, Sasaki I, Yokokawa K, Tokuyama W, Hiruta N, Kinoshita T. *Primary retroperitoneal mucinous cystic tumors with borderline malignancy: a case report and literature review*. Clin Pract. 2015;5(1):722.
33. Vargas AC, Lam V, P'ng CH. *A rare case of primary retroperitoneal mucinous neoplasm in a male patient*. Pathology. 2015;47(4):384-6.
34. Mattei J, Kim FJ, Phillips J, Zhelnin KE, Said S, Sehr D, Molina WR. *Male primary retroperitoneal mucinous cystadenoma*. Urology. 2013;82(1):e1-2.
35. Douglas GW, Kastin AJ, Huntington RW Jr. *Carcinoma arising in a retroperitoneal muellerian cyst, with widespread metastasis during pregnancy*. Am J Obstet Gynecol. 1965;91:210-6.
36. Morihisa Y, Urai S, Iwagami H, Shimoyama M, Ogino S, Terashita T, Morimura H, Akamatsu T, Uenoyama Y, Yamashita Y. *A case of primary retroperitoneal mucinous cystadenocarcinoma during long-term administration of infliximab for the treatment of Crohn's disease*. Intern Med. 2023 May 10. doi: 10.2169/internalmedicine.1593-23.
37. Myriokefalitaki E, Luqman I, Potdar N, Brown L, Steward W, Moss EL. *Primary retroperitoneal mucinous cystadenocarcinoma (PRMCa): a systematic review of the literature and meta-analysis*. Arch Gynecol Obstet. 2016;293(4):709-20.
38. Pellegrino B, Sikokis A, Bersanelli M, Leonetti A, Leonardi F, Di Meglio G, Buti S. *Primary retroperitoneal cystadenocarcinoma: A systematic review*. Gynecol Obstet Invest. 2016;81(5):385-93.
39. Kashima K, Yahata T, Fujita K, Tanaka K. *Primary retroperitoneal mucinous cystadenocarcinoma associated with pregnancy*. Int J Gynecol Cancer. 2008;18(5):908-12.
40. Hanhan HM, Gungorduk K, Ozdemir İA, Gokcu M, Sancı M, Ayaz D, Özeren M. *Primary retroperitoneal mucinous cystadenocarcinoma during pregnancy*. J Obstet Gynaecol. 2014;34(6):535-8.
41. Tahmasebi F, Morje M, Jamall H, Polson A, Deo N. *Primary retroperitoneal mucinous tumours diagnosed in pregnancy: A case report and literature review*. Int J Womens Health. 2019;11:649-653.
42. Linter-Kapišinská M, Majerník J, Ryška A, Ninger V. *Primary retroperitoneal mucinous cystadenocarcinoma in pregnancy - case report*. Rozhl Chir. 2021;100(7):357-360.
43. Tokai H, Nagata Y, Taniguchi K, Matsumura N, Kitasato A, Tokunaga T, Takeshita H, Kuroki T, Maeda S, Ito M, Fujioka H. *The long-term survival in primary retroperitoneal mucinous cystadenocarcinoma: a case report*. Surg Case Rep. 2017;3(1):117.
44. Kamiyama H, Shimazu A, Makino Y, Ichikawa R, Hobo T, Arima S, Nohara S, Sugiyama Y, Okumura M, Takei M, Miura H, Namekata K, Tsumura H, Okada M, Takase M, Matsumoto F. *Report of a case: Retroperitoneal mucinous cystadenocarcinoma with rapid progression*. Int J Surg Case Rep. 2015;10:228-31.
45. Kurita T, Nakajima K, Koi C, Matsuura Y, Hachisuga T. *Management of a primary retroperitoneal mucinous cystadenocarcinoma: case report*. Eur J Gynaecol Oncol. 2014;35(2):163-6.
46. Shiau JP, Wu CT, Chin CC, Chuang CK. *Long-term survival after hand-assisted laparoscopic approach of primary retroperitoneal mucinous cystadenocarcinoma in male: case report and review of literature*. Eur Surg. 2013;45(2):106-109.
47. Park S, Kim HS. *Primary retroperitoneal mucinous carcinoma with carcinosarcomatous mural nodules: A case report with emphasis on its histological features and immunophenotype*. Diagnostics (Basel). 2020;10(8):580.
48. Zannoni D, Sikokis A, Bersanelli M, Gnetti L, Buti S. *Retroperitoneal cystadenocarcinoma: a case report with a literature review*. Acta Biomed. 2015;86(1):97-105.
49. Cupp JS, Illeck J, Rahbar N, Rettenmaier MA, Goldstein BH. *A rare case of primary retroperitoneal mucinous adenocarcinoma: a case report*. J Reprod Med. 2013;58(1-2):85-8.
50. Dong A, Zhai Z, Wang Y, Zuo C. *MRI, enhanced CT, and FDG PET/CT in primary retroperitoneal mucinous cystadenocarcinoma*. Clin Nucl Med. 2015;40(1):50-3.
51. Khurana A, Mukherjee U, Singaravel S. *Primary retroperitoneal mucinous cystadenocarcinoma in a male patient*. Indian J Pathol Microbiol. 2016;59(2):229-231.

CZU: 616.346.2-002.1-089

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.46>

APENDICITA XANTOGRANULOMATOASĂ

Elina ȘOR^{1,3},Igor MIȘIN^{2,3}, dr. hab. în șt. med., prof. cercet.¹Catedra de Chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi”,²Laboratorul Chirurgie Hepato-Pancreato-Biliară, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,³IMSP Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldovae-mail: elina.sor@usmf.md

Rezumat.

Inflamația xantogranulomatoasă este caracterizată histologic printr-o aglomerare de macrofage lipidice cu limfocite, celule plasmatiche, neutrofile și deseori celule gigantice multinucleare cu sau fără despicături de colesterol, care se observă cel mai frecvent în rinichi și vezica biliară. Implicarea apendicelui vermiform în procesul patologic este destul de rară, în literatură sunt descrise doar cazuri unice. Apendicita xantogranulomatoasă este ca regulă depistată retrospectiv în patologia chirurgicală, care este asociată cu dileme diagnostice și terapeutice semnificative datorită prezentării sale variabile.

Cuvinte cheie: apendice vermiform, Inflamație xantogranulomatoasă, Apendicită acută, Apendicectomie.

Summary. Xanthogranulomatous appendicitis.

Xanthogranulomatous inflammation is characterized histologically by a collection of lipid-laden macrophages admixed with lymphocytes, plasma cells, neutrophils, and often multinucleated giant cells with or without cholesterol clefts, that develops most often in the kidneys and gallbladder. But the involvement of vermiform appendix in the disease process is quite rare with only few cases are reported in literature. Xanthogranulomatous appendicitis is usually identified retrospectively on surgical pathology, that is associated with significant diagnostic and therapeutic dilemmas due to its variable presentation.

Keywords: appendix vermiformis, Xanthogranulomatous inflammation, Acute appendicitis, Appendectomy.

Резюме. Ксантогранулематозный аппендицит.

Ксантогранулематозное воспаление гистологически характеризуется скоплением липидных макрофагов, смешанных с лимфоцитами, плазматическими клетками, нейтрофилами и нередко многоядерными гигантскими клетками с холестериновыми щелями или без них, которое чаще всего развивается в почках и желчном пузыре. Вовлечение червеобразного отростка в патологический процесс встречается достаточно редко, в литературе описаны лишь единичные случаи. Ксантогранулематозный аппендицит, как правило, диагностируется ретроспективно при хирургической патологии, что связано со значительными диагностическими и терапевтическими дилеммами из-за его вариабельной клинической картины.

Ключевые слова: червеобразный отросток, Ксантогранулематозное воспаление, Острый аппендицит, Аппендэктомия.

Inflamația xantogranulomatoasă (IXG) este caracterizată histologic printr-o colecție de macrofage încărcate cu lipide amestecate cu limfocite, celule plasmatiche, neutrofile și frecvent celule gigantice multinucleare cu sau fără despicături de colesterol [1, 2]. Prima mențiune de IXG a fost raportată în 1935 de către Osterlind [3] în sistemul urogenital, iar IXG a tractului digestiv de Schwarzmam în 1955 [4]. Ulterior, IXG a fost descrisă în alte organe cum ar fi vezica biliară, stomac, ficat, pancreas, colon, zona ano-rectală, plămâni, vagin, ovar, testicul, prostată, vezica urinară, glandele suprarenale, orbită [1 – 13]. Apendicita xantogranulomatoasă (AXG) este rar raportată în literatura de specialitate, prima mențiune de AXG a fost descrisă de Dymock et al în 1977

[14]. Cea mai cuprinzătoare revizuire a literaturii de specialitate legată de AXG din baza de date on-line PubMed a fost publicată de Akbulut S et al. (2021), prezentând 38 de cazuri, descrise în perioada aa.1992 – 2019 [1]. Respectiv, apendicita xantogranulomatoasă a fost limitată la câteva rapoarte de caz [1, 4 – 6, 8 – 13, 15 – 17, 19 – 32, 34, 35] și serii de cazuri foarte mici [18, 33] (tabelul nr 1).

Aspectul epidemiologic.

Conform literaturii de specialitate, AXG se detectă la pacienți în vârstă variind de la 3 până la 78 de ani, vârsta medie fiind 37.68±3.37 (95%CI 30.85 – 44.50). Este necesar de menționat faptul că cele mai multe cazuri AXG raportate sunt detectate la grupul de vârstă adultă (77.5%), doar 9 din 40 de pacienți din aceas-

Tabelul 1

Cazurile AXG în literatura de specialitate (1992-2021)

No.	Autor ^{ref}	Anul	Vârsta, ani	Sex	Marcajul clinic	Leucocite (x10 ⁹)	Diagnosticul preoperator	Managementul
1	Akbulut et al[1]	2021	66	F	durere în FID	12.9	Apendicita perforativă	Apendectomie
2	Ito et al[5]	2021	76	F	durere în FID	8.6	Cr cecum	Rezecție iliocecală + D3 limphadenectomie
3	Quadri et al[19]	2019	64	M	durere în FID + tumoare palpabilă	NR	Neo	Hemicolectomie pe dreaptă
4	Yang et al[20]	2018	69	M	NR	NR	Apendicita perforativă	Apendectomie (Intervală)
5	Al-Zaidi et al[35]	2018	48	M	durere în FID	16.0	Apendicita perforativă	Hemicolectomie pe dreaptă
6	Adhikari et al[9]	2019	49	F	durere în FID + febra	12.2	Apendicita acută	Apendectomie
7	Kaushik et al[21]	2017	47	F	Durere în abdomen, voma, febra	14.0	Neo	Rezecție colonului limitată
8	Hoabam et al[15]	2017	56	F	durere în FID	14.0	Apendicita acută	Apendectomie
9	Mehrotra et al[22]	2017	30	F	durere în FID	Norma	Apendicita acută	Apendectomie
10	Laiphrakpam et al [23]	2017	36	M	durere în FID	Norma	Apendicita acută	Apendectomie
11	Nam et al[24]	2016	23	F	durere în FID	NR	Apendicita cronică/ mucocela	Apendectomie
12	Cavusoglu et al[25]	2016	12	M	NR	NR	Neo	Apendectomie (Intervală)
			11	M	NR	NR	Apendicita acută	Apendectomie (Intervală)
13	Jusoh et al[10]	2016	16	M	durere în FID	NR	Apendicita acută	Apendectomie (Intervală)
14	Thapa et al[4]	2016	19	F	durere în FID	NR	Apendicita acută	Apendectomie (Intervală)
15	Singh et al[11]	2015	21	F	durere în FID	NR	Apendicita acută	Apendectomie
16	Altay et al[6]	2015	73	F	durere în FID	Leucocitoza	Neo	Apendectomie
17	Chandanwale et al [16]	2015	40	F	durere în FID	NR	Neo	Hemicolectomie pe dreaptă
18	Montazer et al[26]	2014	29	F	durere în FID	13000	Apendicita acută	Apendectomie
19	Kochhar et al[27]	2014	50	M	durere în FID + febra	24.0	Apendicita acută	Hemicolectomie pe dreaptă + ileostoma

No.	Auto ^r ref	Anul	Vârsta, ani	Sex	Marcajul clinic	Leucocite (x10 ⁹)	Diagnosticul preoperator	Managementul
20	Al-Rawabdeh et al[17]	2013	11	M	durere în FID	4.9	Apendicita acută	Apendectomie
21	Mado et al[28]	2013	78	M	durere în FID	NR	Mucocele	Rezecție ileocecală
22	Martinez-Garza et al [29]	2011	30	F	durere în FID	13.7	Apendicita acută	Apendectomie
23	Omer et al[12]	2011	49	M	durere în FID	NR	Neo	Apendectomie (Intervală)
24	Omori et al[30]	2011	57	F	durere în FID	NR	Neo	Hemicolecomie pe dreaptă + nephrectomie pe dreaptă + oophorectomie
25	Young et al[31]	2009	32	F	durere în FID	22.0	Apendicita acută	Apendectomie (Intervală)
26	Chuang et al[32]	2005	39	M	durere în FID	NR	Colită	Hemicolecomie pe dreaptă
27	Guo et al[33]	2003	4	F	NR	NR	Apendicita acută	Apendectomie (Intervală)
			12	M	NR	NR	Apendicita acută	Apendectomie (Intervală)
			13	M	NR	NR	Apendicita acută	Apendectomie (Intervală)
			3	M	NR	NR	Apendicita acută	Apendectomie (Intervală)
			9	M	NR	NR	Apendicita acută	Apendectomie (Intervală)
			29	F	NR	NR	Apendicita acută	Apendectomie (Intervală)
			29	F	NR	NR	Apendicita	Apendectomie (Intervală)
28	Munichor et al[8]	2000	27	M	NR	NR	Apendicita	Apendectomie (Intervală)
			37	F	durere în FID	12.0	Apendicita acută	Apendectomie
			40	F	durere în FID	12.1	Neo	Apendectomie (Intervală)
29	McVey et al[34]	1994	51	M	Durere în reg. perineală	NR	Apendicita acută	Apendectomie
30	Birch et al[18]	1993	66	F	durere în FID	20.0	Neo	Apendectomie
31	Rogers et al[13]	1992	56	F	durere în FID	NR	Fistula	Apendectomie

NR-nu este raportat; FID: fosa iliacă dreaptă.

tă revizuire aparținând grupului de vârstă pediatrică (22.5%). Revizuirea literaturii detectă lipsa predilecției după gender pentru AXG, prin urmare nu a fost observată diferență semnificativă în numărul de cazuri raportate între femei (55.0%) și bărbați (45.0%), ceea ce se confirmă și în alte studii [1, 35, 36].

Aspectul etiopatofiziologic.

Etiopatofiziologia AXG rămâne a fi una incertă [1]. Conform literaturii de specialitate, teoriile propuse includ defectul în transportul lipidelor, tulburările imunologice ale chimiotaxiei leucocitelor și macrofagelor, infecția cu microorganisme cu virulență scăzută, cum ar fi speciile *Proteus* și *Escherichia* și obstrucția limfatică [1, 11, 18, 21, 28, 36, 37]. Cozzutto et al. [2] au efectuat o analiză minuțioasă a cazurilor cu diferite localizări și au remarcat că procesul xantogranulomatos este de obicei asociat cu inflamație, hemoragie și necroză. Ei au sugerat că hemoragia are un rol semnificativ în dezvoltarea macrofagelor spumoase, postulând că eritrocitele și trombocitele „ingerate” la locul de sângerare suprimă sistemul lizozomal al macrofagelor, provocând depunerea de fosfolipide, ceea ce stimulează formarea macrofagelor spumate. Alți autori au descris factori predispozanți, cum ar fi obstrucția lumenului, inflamația purulentă, hemoragia și hipoxia tisulară locală, însă ei menționează că nu este detectat un factor specific patofiziologic care ar putea cauza AXG [10, 33, 38].

Aspectul clinic.

Marcajul clinic al AXG este destul de variabil: unii autori au sugerat o asociere a răspunsului xantogranulomatos cu inflamația de lungă durată a apendicelui și formarea infiltratului apendicular [19, 36], însă majoritatea cercetătorilor au raportat cazuri de AXG cu semne și simptome tipice de apendicita acută [1, 4, 8 – 11, 15, 17, 20, 22, 23, 26, 27, 29, 31, 33 – 35]. Majoritatea studiilor relevă că tabloul clinic include o gamă largă de simptome: dureri abdominale [1, 4 – 6, 8, 9, 11 – 13, 15 – 19, 21 – 24, 26, 27, 29 – 32, 34, 35], febră [9, 21, 27], greață și vome [21].

Aspectul diagnostic.

Datorită lipsei semnelor patognomonic al AXG și rarității patologiei detectarea diagnosticului preoperator este dificilă [1 – 15]. Evaluarea *testelor de laborator* de rutină deseori prezintă limite normale și nu poate distinge procesul de alte cauze ale patologiei abdominale [1]. În unele cazuri poate indica un răspuns moderat inflamator manifestat prin leucocitoză cu deviere spre stânga [1, 6, 8, 9, 15, 18, 21, 26, 27, 29, 31, 34, 35]. Conform datelor prezentate în tabel, doar în 32.5% de cazuri au fost observate date de leucocitoză în intervalul $12.0 - 24.0 \times 10^9$. Este cunoscut faptul, că nivelurile serice ale CA 19-9 cresc în bolile

neoplazice și organ-specifice, precum și în bolile sistemice [5, 39]. În cazul colecistitei xantogranulomatoase raportat de Maeda et al. [40], nivelul seric al CA 19-9 a crescut înainte de operație și a scăzut în limita normală după intervenție chirurgicală. Ito et al. [5] a descris la pacient în vârstă de 76 de ani cu AXG, care a fost internat inițial cu diagnosticul de Cr a cecului și elevarea indicilor de CA 19-9 până la 87.8 U/ml, diagnosticul histologic a confirmat prezența IXG în apendicele vermiform și absența procesului neoplazic; peste o lună indicile de CA 19-9 s-a normalizat. Conform datelor literaturii de specialitate, modalitățile imagistice sunt nespecifice, deși *tomografia computerizată* în unele cazuri confirmă prezența masei tumorale în apandicele vermiform și lipsa de invazie în țesuturile înconjurătoare [28].

În diagnosticul diferențial este necesar de menționat că există leziuni similare cu inflamație granulomatoasă și prezența celulelor spumoase, cum ar fi boala Crohn și malakoplazia [1]. Absența implicării transmurale de către granuloame exclude boala Crohn, iar lipsa corpurilor Michaelis Gutmann permite respingerea diagnosticului de malakoplazie [1, 5]. În plus, conform datelor literaturii este dificil să se diferențieze AXG de un cancer infiltrativ, deoarece AXG se poate prezenta ca o leziune în masă cu extinderea fibrozei și inflamației la țesuturile din jur, mimând un cancer infiltrativ [1, 9, 11, 16, 27, 33, 38].

Managementul.

Datorită rarității AXG tratamentul optimal actualmente este incert [1]. Revizuirea literaturii detectă că *tratamentul chirurgical* reprezintă metoda de elecție pentru AXG, însă diagnosticul ca regulă se confirmă postoperator [1 – 5]. Conform cercetării, AXG deseori se detectă în urma apendicectomiilor intervale (după tratamentul conservativ) [1, 4, 19, 24]. Guo et al. [33] au revizuit histopatologia tuturor probelor de apendicectomie intervală într-o perioadă de patru ani și le-au comparat cu un grup de control de pacienți care au avut apendicită acută și au suferit apendicectomie acută: studiul a constatat că inflamația xantogranulomatoasă este frecventă în speciemenele de apendicectomie intervală. Datorită naturii distructive a bolii, AXG poate prezenta ocazional o leziune tumorală care poate imita cancerul local avansat, însă are o evoluție benignă și poate fi vindecată chirurgical [1]. Revizuirea literaturii în cadrul studiului prezent detectă că în 77.5% tratamentul chirurgical a fost limitat în volumul de apendicectomie ($n=31$), dintre care 16 ca apendicectomii intervale, 9 pacienți au necesitat rezecție intestinală, variind de la rezecție limitată ileocecală până la hemicolectomia pe dreaptă [5, 16, 19, 21, 27, 28, 30, 32, 35].

Aspectul histopatologic.

Macroscopic constatările tipice pentru IXG reprezintă leziuni asemănătoare masei galben strălucitoare sau galben auriu asociate cu cavitățile abcesului [1, 2, 35]. Kaushik et al. [21] au studiat evaluarea citologică a amprentei tactile pentru diagnosticul intraoperator al AXG. Frotiurile au evidențiat grupuri benigne de celule epiteliale glandulare și xantome, celule gigantice histiocitare multinucleare pe baza de neutrofile și celulele inflamatorii mononucleare. Examenul microscopic al AXG relevă, ca regulă, o colecție nodulară sau difuză de macrofage de la mucoasă la transmurală, histiocite spumoase (celule de tip xantom), amestecate cu cantități variate de alte celule inflamatorii [1, 11]. Cea mai caracteristică trăsătură este polimorfismul tipurilor de celule și prezența celulelor spumoase umplute cu grăsimi neutre, colesterol și esteri de colesterol [3, 5, 41]. Spre deosebire de malakoplakia, nu sunt observate corpuri Michaelis-Gutmann von Kossa pozitive [5, 18].

Concluzii

Inflamația xantogranulomatoasă reprezintă un proces inflamator cronic distructiv, care implică diverse organe. Afectarea apendicelui vermiform este rar descrisă în literatura de specialitate și limitată la câteva rapoarte de caz și serii de cazuri foarte mici. În majoritatea cazurilor AXG este identificată retrospectiv la examinarea patologică a specimenului de apendice și nu are caracteristici specifice în studiile imagistice.

Bibliografie

- Akbulut S, Demyati K, Koc C, Tuncer A, Sahin E, Ozcan M, Samdanci E. *Xanthogranulomatous appendicitis: A comprehensive literature review*. World J Gastrointest Surg. 2021;13(1):76-86.
- Cozzutto C, Carbone A. *The xanthogranulomatous process. Xanthogranulomatous inflammation*. Pathol Res Pract. 1988;183(4):395-402.
- Oberling C. *Retroperitoneal xanthogranuloma*. Am J Cancer. 1935;23:477-89.
- Thapa R, Gurung P, Kaffle N, Pradhanang S, Lakhey M, Singh DR. *Xanthogranulomatous appendicitis: A case report*. J Institute of Med. 2017;38:126-128.
- Ito S, Takahashi Y, Yamada T, Kawai Y, Ohira K. *Xanthogranulomatous appendicitis with elevated tumor marker misdiagnosed as cecal cancer: a case report*. J Surg Case Rep. 2021;2021(7):rjab274.
- Altay C, Yavuz E, Egeli T, Canda EA, Sarioglu S, Secil M. *Xanthogranulomatous appendicitis causing an endometrial abscess: radiological findings*. Wien Klin Wochenschr. 2015;127(23-24):970-3.
- Shih CC. *Xanthogranulomatosis*. Taiwan Yi Xue Hui Za Zhi. 1978;77(12):919-33.
- Munichor M, Kerner H, Cohen H, Bickel A, Iancu TC. *Xanthogranulomatous appendicitis--an incidental finding of localized pathology*. Ultrastruct Pathol. 2000;24(1):33-9.
- Adhikari A, Ray RN, Minz RS, Nayek BC. *Xanthogranulomatous appendicitis: Entity of surprise*. Arch Med Health Sci. 2018;6:120-121.
- Jusoh AC, Ghani SA. *Xanthogranulomatous lesion in recurrent appendicitis*. Formosan J Surg. 2016;49:114-118.
- Singh V, John KM, Malik A, Pareek T, Dutta V. *Xanthogranulomatous appendicitis: Uncommon histological variant of a common entity*. Med J Armed Forces India. 2015;71(Suppl 1):S19-21.
- Omer TA, El Hassan LAM, El Hassan AM, Fahal AH. *A rare presentation of xanthogranulomatous appendicitis and caecal angiolipoma in the same patient*. Sudan Med J. 2011;47:165-168.
- Rogers S, Slater DN, Anderson JA, Parsons MA. *Cutaneous xanthogranulomatous inflammation: a potential indicator of internal disease*. Br J Dermatol. 1992;126(3):290-3.
- Dymock RB. *Pathological changes in the appendix: a review of 1000 cases*. Pathology. 1977;9(4):331-9.
- Hoabam S, Devi KS, Thiyam U. *Xanthogranulomatous appendicitis-an uncommon entity*. J Evolution Med Dent Sci. 2017;6(13):1061-1063.
- Chandanwale SS, Dey I, Kaur S, Nair R, Patil AA. *Xanthogranulomatous appendicitis mimicking appendicular lump: An uncommon entity*. Clin Cancer Investig J. 2015;4:769-771.
- Al-Rawabdeh SM, Prasad V, King DR, Kahwash SB. *Xanthogranulomatous appendicitis in a child: report of a case and review of the literature*. Case Rep Med. 2013;2013:498191.
- Birch PJ, Richmond I, Bennett MK. *Xanthogranulomatous appendicitis*. Histopathology. 1993;22(6):597-8.
- Quadri R, Vasani V, Hester C, Porembka M, Fielding J. *Comprehensive review of typical and atypical pathology of the appendix on CT: cases with clinical implications*. Clin Imaging. 2019;53:65-77.
- Yang DM, Kim HC, Kim SW. *A Pictorial review of xanthogranulomatous inflammation of various organs in the abdomen and pelvis*. Educational Exhibit. ECR. 2018; C-0410.
- Kaushik R, Gulati A, Vedant D, Kaushal V. *Cytological diagnosis of xanthogranulomatous appendicitis*. J Cytol. 2017;34(1):48-50.
- Mehrotra N, Arakeri SU. *Xanthogranulomatous Appendicitis: A Rare Case Report*. JKIMSU. 2017;6:125-128.
- Laiphrakpam A, Singh KL, Devi LS, Moirangthem G S. *Xanthogranulomatous appendicitis: A rare histopathological entity*. J Med Soc. 2017;31:208-210.
- Nam S, Kang J, Choi SE, Kim YR, Baik SH, Sohn SK. *Xanthogranulomatous Appendicitis Mimicking Residual Burkitt's Lymphoma After Chemotherapy*. Ann Coloproctol. 2016;32(2):83-6.
- Cavusoglu YH, Ardicli B, Apaydin S, Avsarlar CE, Yilmaz E. *Xanthogranulomatous appendicitis in interval appendectomy specimens of children*. J Pediatric Surg Case Rep. 2016;8:27-29.

26. Montazer F, Emadian O, Torabizadeh Z, Majlesi M, Bahari M. *Xanthogranulomatous appendicitis an incidental finding*. Int J Med Invest. 2014;4:37–39.
27. Kochhar G, Saha S, Andley M, Kumar A, Kumar A. *Xanthogranulomatous appendicitis with a fulminant course: report of a case*. J Clin Diagn Res. 2014;8(12):ND01-2.
28. Mado K, Mazaki T, Henmi A, Masuda H, Takayama T. *Xanthogranulomatous appendicitis*. Indian J Surg. 2013;75(5):405-6.
29. Martinez-Garza PA, Robles LLPA, Visag CVJ, Reyes EL. *Xanthogranulomatous appendicitis: report of a case and literature review*. Cir Gen. 2011;33:262–265.
30. Omori I, Kohashi T, Matsugu Y, Nakahara H, Nishisaka T. *A case of xanthogranulomatous appendicitis difficult to differentiate from appendiceal cancer*. J Japan Surgical Assoc. 2011;72:409–413.
31. Young BC, Hamar BD, Levine D, Roqué H. *Medical management of ruptured appendicitis in pregnancy*. Obstet Gynecol. 2009;114(2 Pt 2):453-456.
32. Chuang YF, Cheng TI, Soong TC, Tsou MH. *Xanthogranulomatous appendicitis*. J Formos Med Assoc. 2005;104(10):752-4.
33. Guo G, Greenson JK. *Histopathology of interval (delayed) appendectomy specimens: strong association with granulomatous and xanthogranulomatous appendicitis*. Am J Surg Pathol. 2003;27(8):1147-51.
34. McVey RJ, McMahon RF. *Xanthogranulomatous appendicitis*. Histopathology. 1994;24(2):198.
35. Al-Zaidi RS. *Xanthogranulomatous Appendicitis: an Unusual Pattern of Appendiceal Inflammation*. Saudi J Pathol Microbiol. 2018;3:115–120.
36. Kulkarni MP, Sulhyan KR, Barodawala SM, Yadav DH. *Histopathological study of lesions of the appendix*. Int J Health Sci Res. 2017;7:90–95.
37. Khalyil-Mawad J, Greco MA, Schinella RA. *Ultrastructural demonstration of intracellular bacteria in xanthogranulomatous pyelonephritis*. Hum Pathol. 1982;13(1):41-7.
38. Laishram S, Shimray R, Pukhrambam GD, Sarangthem B, Sharma AB. *Xanthogranulomatous inflammatory lesions: a 10-year clinicopathological study in a teaching hospital*. Bangladesh J Med Sci. 2014;13:302–305.
39. Malaguarnera G, Latteri S, Madeddu R, Catania VE, Bertino G, Perrotta RE, Dinotta F, Malaguarnera M. *High Carbohydrate 19-9 Antigen Serum Levels in Patients with Nonmelanoma Skin Cancer and Primary Occult Cancer*. Biomedicines. 2020;8(8):265.
40. Maeda T, Shimada M, Matsumata T, Adachi E, Taketomi A, Tashiro Y, Tsuneyoshi M, Sueishi K, Sugimachi K. *Xanthogranulomatous cholecystitis masquerading as gallbladder carcinoma*. Am J Gastroenterol. 1994;89(4):628-30.
41. Kahn LB. *Retroperitoneal xanthogranuloma and xanthosarcoma (malignant fibrous xanthoma)*. Cancer. 1973;31(2):411-22.

CZU: 616.89-008.45:616.89.15

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.47>

VARIAȚIILE CIRCADIENE A NEUROTRANSMIȚĂTORILOR ȘI TULBURĂRILE COGNITIVE

Irina IURCU¹,Adrian LUPUȘOR^{1,2},Mădălina CEBUC¹,Lilia ROTARU², dr. în șt. med., conf. cercet.,Stela ODOBESCU², dr. hab. în șt. med., conf. cercet.,Oxana GROSU² dr. în șt. med.,Svetlana LOZOVANU¹, dr. în șt. med., conf. univer.,Ion MOLDOVANU^{1,2}, dr. hab. în șt. med., prof. univer.,Victor VOVC^{1,2}, dr. hab. în șt. med., prof. univer.¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”,

Chișinău, Republica Moldova

²IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „D. Gherman”, Chișinău, Republica Moldova*e-mail: iurchenkoirina47@gmail.com*

Rezumat.

Pentru a anticipa și a se adapta la evenimentele zilnice recurente determinate de rotația pământului, organismele prezintă mecanisme de reglare menite să controleze homeostazia în diferite condiții de iluminare, numite ritm circadian (RC).

RC reprezintă o rețea biologică endogenă responsabilă de coordonarea ciclurilor timp de 24 de ore la nivel genetic, biochimic, fiziologic și comportamental. Sistemele de control ale RC transmit semnale ale timpului în întregul organism, toate procesele interne prezentând un nivel de activitate diurn maxim și minim gestionat prin intermediul modulării neurotransmisiei în structurile neuronale cheie.

Cunoașterea variațiilor cotidiene ale activității neurotransmițătorilor în sistemul nervos central este esențială în stabilirea mecanismelor eficiente de neuroprotecție. Acest studiu sintetizează cunoștințele actuale privind interacțiunea dintre ritm circadian, fluctuații ale neurotransmițătorilor, precum și impactul acestora asupra neuroprotecției și sănătății mintale.

Cuvinte cheie: ritm circadian, neurotransmițători, funcții cognitive, boli neurodegenerative.

Summary. Circadian variations of neurotransmitters and cognitive dysfunctions.

To anticipate and adapt to recurring daily events driven by the earth's rotation, organisms exhibit regulatory mechanisms designed to control homeostasis under different lighting conditions, called circadian rhythm (CR).

The CR represents an endogenous biological network that coordinates 24-hour cycles at the genetic, biochemical, physiological, and behavioral levels. CR control systems transmit timing signals throughout the organism, with all internal processes exhibiting a daily maximum and minimum activity level managed through modulation of neurotransmission in critical neural structures.

Knowing the daily variations of neurotransmitter activity in the central nervous system is essential in establishing effective neuroprotection mechanisms. This study summarizes current knowledge on the interplay between circadian rhythm, neurotransmitter fluctuations, and their impact on neuroprotection and mental health.

Keywords: circadian rhythm, neurotransmitters, cognitive functions, neurodegenerative diseases.

Резюме. Циркадные вариации нейромедиаторов и когнитивные расстройства.

Чтобы предвидеть и адаптироваться к повторяющимся ежедневным событиям, определяемым вращением Земли, организмы проявляют регуляторные механизмы, предназначенные для контроля гомеостаза в различных условиях освещения, называемые циркадными ритмами (ЦР).

ЦР представляет собой эндогенную биологическую сеть, ответственную за координацию 24-часовых циклов на генетическом, биохимическом, физиологическом и поведенческом уровнях. Системы управления ЦР передают сигналы синхронизации по всему организму, при этом все внутренние процессы, демонстрирующие суточный максимальный и минимальный уровень активности, управляются посредством модуляции нейротрансмиссии в ключевых нервных структурах.

Знание циркадных вариаций активности нейротрансмиттеров в центральной нервной системе необходимо для понимания механизмов нейропротекции. В этом исследовании обобщаются современные знания о взаимодействии циркадных ритмов, вариаций нейротрансмиттеров и их влиянии на нейропротекцию и психическое здоровье.

Ключевые слова: циркадный ритм, нейротрансмиттеры, когнитивные функции, нейродегенеративные заболевания.

Introducere.

Neurotransmițătorii (NeT) sunt o componentă esențială a funcționării sistemului nervos central. Aceștia, sunt substanțe biochimice endogene care sunt ambalate în vezicule din terminalele nervoase presinaptice și sunt eliberați prin exocitoza veziculelor sinaptice cu ajutorul Ca^{2+} . Veziculele sunt asociate cu locul activ al membranei celulare presinaptice, implică o serie de procese de eliberare de NeT și fuzionează cu membrana celulară atunci când influxul de Ca^{2+} declanșează un potențial de acțiune. Eliberarea este controlată de diferite procese de plasticitate presinaptică pe termen lung care modifică probabilitatea eliberării veziculelor, influențând astfel proprietățile rețelelor neuronale și diversele forme de procesare a informațiilor subiacente în creier [1].

NeT sunt esențiali pentru viața de zi cu zi și ei sunt implicați în procesele dezvoltării umane timpurii, în neurotransmisie, diferențierea, creșterea neuronilor și dezvoltarea circuitelor neuronale. Din punct de vedere funcțional, apar trei aspecte cheie ale NeT: (1) sunt implicați în mai multe procese având, funcții complexe senzoriale, cognitive, motorii și afective; (2) fac parte din rețele neuronale care au un grad de plasticitate înalt și tind să se modifice și adapteze frecvent în dependență de necesitățile sistemului nervos central; (3) prezintă oscilații diurne care determină intensitatea și calitatea proceselor sus-menționate. Totodată tulburările în homeostazia NeT corelează cu deficitul cognitiv și afectarea țesutului neuronal, fiind unul din mecanismele fiziopatologice care determină dezvoltarea tulburărilor cognitive. Scopul acestui articol este de a studia importanța variațiilor circadiene ale NeT pentru funcția cognitivă normală, precum și relația dintre tulburările variațiilor circadiene ale NeT și tulburările cognitive.

Scop.

Cercetarea variației secreției neurotransmițătorilor în schimbarea ritmică a zilei și nopții, înțelegerea proceselor biologice și moleculare ce influențează funcțiile cognitive și emoționale.

Material și metode.

Acest studiu reprezintă o sinteză de literatură bazată pe analiza a 31 de articole publicate în perioada 2001-2023 selectate din bazele de date PubMed, Springer Link, UpToDate, excepție face sursa din 1995 (Circadian variations of adenosine and of its metabolism. Could adenosine be a molecular oscillator for circadian rhythms?).

Rezultate și discuții.

1. Ritmul circadian: scurt istoric, mecanismele de bază

Au fost documentate numeroase studii ce descriu mecanismele care controlează ritmurile diurne la ni-

vel molecular. Începând cu anul 1729 au fost efectuate publicații de Jacques d'Ortous de Mairan despre mișcările frunzelor de Mimosă în întunericul constant, iar apoi au urmat publicații privind ceasul de flori în filosofia botanică, pentru a estima ora din zi în funcție de sincronizarea florilor deschise și închise pe câmp și studii ce au demonstrat mișcarea frunzelor într-o perioadă de 22 de ore, ce sunt dependente de fluctuațiile de lumină și temperatură. Evoluția studiilor au continuat cu lucrări despre descrierea ritmului circadian endogen la șobolan și ca urmare descoperirea bazei celulare și fiziologice a fotorecepției non-vizuale la mamifere, descrierea ceasurilor circadiene periferice.

Ritmul circadian (RC) reprezintă fluctuațiile regulate, pe parcursul a 24 de ore, ale intensității proceselor și reacțiilor fiziologice, ca urmare a influenței factorilor interni și externi [2].

La baza menținerii bunei funcționări al acestor bioritmuri este un sistem de rețele neuronale interconectate și bine sincronizate printr-un peacemaker principal - nucleul suprachiasmatic (NSC). Acesta asigură la nivel central simbioza proceselor homeostatice prin integrarea eficientă a indicatorilor de timp endogeni, cât și exogeni. NSC este format din doi nuclei situați în jurul celui de-al treilea ventricul deasupra chiasmei optice. Acesta se împarte în subregiuni, ce gestionează expresia și locația neuronilor ce conțin peptida intestinală vasoactivă (VIP) și peptida de eliberare a gastrinei (GRP), precum și arginina vasopresina (AVP).

NSC, numit și peacemaker-ul sistemului de reglare circadiană, sincronizează ciclurile endogene cu cele ale mediului, prin intermediul căilor aferente și eferente.

Căile aferente sunt: calea retinohipotalamic (TRH), calea geniculohipotalamică (TGH) și unele căi de la nucleul rafe, nucleul pedunculo-pontin, parabrigheminal și laterodorsal. Principalele sunt TRH și TGH. TRH primește aferențe de la celulele ganglionare fotosensibile din retină și mediază reglarea fotică a ritmicității circadiene prin secreția de glutamat și VIP. TGH din foița intergeniculată furnizează o aferență fotică secundară, indirectă, fiind mediată de stimuli fotici și non-fotici, cum ar fi o activitate motorie sau comportamentală. NeT implicați în acest tract includeuropeptida Y, GABA, encefalina.

Proiecțiile eferente din NSC se termină în nucleii hipotalamici: fie nucleul preoptic medial, zona subparaventriculară, nucleii ventromedial, dorsomedial, geniculat lateral ventral, nucleul septal lateral. Proiecțiile către nucleul preoptic mediază somnul și starea de veghe. În timpul întunericului, aceste fibre nervoase eliberează norepinefrina și stimulează receptorii beta-1 și alfa-1 care vor stimula sinteza de melatonină[3].

Mecanismul de bază molecular care controlează ritmurile circadiene este format dintr-o buclă de feedback autonom care acționează la nivelul transcripției-translației genice și la degradarea proteinelor de ceas [4, 5].

Genele ceas de bază, care modulează procesul molecular al ritmului circadian, sunt CLOCK și BMAL1. Acestea conțin un domeniu de bază helix-loop-helix care activează transcripția altor gene ceas, cum ar fi PER și CRY și sinteza acestor proteine [4].

Creșterea concentrației de proteine PER și CRY va determina genele PER și CRY să inhibe transcripția proteinelor PER și CRY. Ca urmare concentrația acestor proteine va scădea, iar acest fapt va duce la reactivarea transcripției genelor CLOCK/BMAL1 [5, 6].

Pe lângă genele PER și CRY, modulate de activarea CLOCK/BMAL1, mai există și gena REV-ERB alfa. Aceasta este transcrisă și produce receptorul nuclear orfan REV-ERB alfa care activează un element de răspuns ROR în promotorul BMAL1 pentru a inhiba transcripția acestuia [4]. Pe măsură ce PER și CRY interacționează cu CLOCK/BMAL1 pentru a inhiba transcripția, REV-ERB alfa scade și el, dezinhibând transcripția a BMAL1, permit ca nivelele să crească din nou. CLOCK/BMAL1 conduc, de asemenea, transcripția unui număr mare de alte gene care conțin amplificatori ai boxei E în regiunea lor promotoare, denumite gene controlate de ceas (CCG), permițând astfel ceasului să influențeze o gamă largă de funcții celulare [4, 6].

O parte considerabilă din biologia umană este organizată, sincron, într-un ciclu zi-noapte. Exercițiile fizice, alimentația, digestia și somnul apar în anumite perioade ale zilei, necesitând o fiziologie foarte ordonată. Pentru ca acestea să se realizeze, ceasurile, din tot corpul se sincronizează cu ciclul de 24 de ore în lumină, activitate și alți indici pentru a permite funcționarea fiziologică adaptabilă și corespunzătoare. Majoritatea speciilor, atât organisme unicelulare cât și oamenii, au un ritm circadian individual intern ce reglează majoritatea funcțiilor zilnice. Aceste funcții sunt direct proporționale cu metabolismele organismului, nivelurile hormonale, temperatura centrală a corpului, somnul [7].

Oscilațiile în timpul ritmului circadian au o varietate multiplă de perioade care au capacitatea de a acoperi fracțiuni de secundă, cum ar fi declanșarea unui neuron, sau cicluri cuprinse de la una sau mai multe zile până la un an, cum ar fi hibernarea sau reproducerea sezonieră a mamiferelor [8].

2. Alterarea ritmului circadian

Cunoașterea detaliată a proiecțiilor aferente și eferente ale NSC, mecanismul molecular al ceasului circadian, dar și secreția circadiană de neurotransmi-

țatori sunt esențiali pentru a înțelege abordarea tulburărilor de ritm circadian.

Atunci când ritmurile sunt pierdute sau alterate, funcțiile interne ale organismului și reacțiile la mediu sunt perturbate sau modificate, făcându-l mai susceptibil la o serie de boli și afecțiuni cronice. Cu toate acestea, noțiunea de „tulburare circadiană” este un termen care include atât factori endogeni, cât și cei exogeni și care poartă, de asemenea, numele de dezinliniere circadiană, asincronie circadiană sau cronodisrupție [9].

Această dezinliniere circadiană poate fi tranzitorie, de scurtă durată sau cu evoluție cronică, în ambele cazuri având impacturi negative. Renumitul fiziolog Michael Foster în lucrările sale a remarcat faptul că tulburare circadiană și impactul său este „o trăsătură prezentă în unele dintre cele mai provocatoare boli ale vremurilor”, inclusiv tulburări mentale precum depresia, tulburarea bipolară și schizofrenia, boala Alzheimer, tulburări de dezvoltare, cum ar fi autismul, tulburări oculare grave [9].

Dacă modificările cronobiologice sunt corectate, afecțiunea sau gravitatea bolii se pot reduce. Experimental [8], s-a observat că răspunsul șoarecilor expuși la agenți patogeni (infecție) este influențat de perioada diurnă care aceștia au fost expuși, ceea ce sugerează că atât vulnerabilitatea infecțioasă a microorganismului, cât și răspunsul imunitar al gazdei au ritmuri circadiene. De exemplu, în timpul somnului cu unde lente, sistemul imunitar este activat mai eficient pentru a contracara infecțiile bacteriene și rezistența la agenții patogeni este sporită. Se crede că citokinele inflamatorii, cum ar fi factorul de necroză tumorală-alfa și interleukina 2, care induc acest tip de somn, sunt produse în cantități mai mari în această perioadă [8].

Există dovezi experimentale [8] care sugerează că reglarea circadiană a sistemului antioxidant afectează răspunsul la stresul oxidativ, cu instalarea a deteriorării ADN-ului, oxidarea lipidelor și oxidarea proteinelor. Se știe că superoxid dismutaza este exprimată ritmic. În mod similar, alterările ritmurilor circadiene pot crește starea de stres oxidativ și pot afecta starea de sănătate și de boală. Reieșind din cele expuse mai sus, tulburările de ritm circadian la nivelul sistemelor antioxidante pot fi utilizate ca modele de cercetare a țintelor terapeutice de modulare a speciilor reactive de oxigen, cu scopul de protecție celulară. Un alt exemplu clar al importanței ritmurilor circadiene este atunci când se ia în considerare timpul de apariție a accidentului vascular cerebral, care are un ritm diurn la fel de pronunțat ca și cel al infarctului miocardic. O serie de studii au arătat că, la fel ca și în cazul atacurilor ischemice tranzitorii, debutul accidentului vascular cerebral apare mai frecvent între orele 6 și 12 dimineața, adică

în momentul în care subiecții își încep activitățile și corespunde cu activarea simpatică (creșterea tensiunii arteriale și factorilor procoagulanți [8].

S-a efectuat examinarea gravității leziunilor cerebrale traumatiche (TCC) în funcție de momentul zilei într-un model de șobolan și s-a constatat că există o variație diurnă în recuperarea după TCC, cu o recuperare mai bună atunci când traumatismul are loc în timpul orelor de întineric decât în timpul zilei. Aceste constatări se pot explica prin faptul că în cazul leziunilor cerebrale dobândite, ca și în cazul TCC, se observă două tipuri de răspuns: cele care produc leziuni și cele care produc neuroprotecție. În primul caz, excitotoxicitatea produsă de eliberarea excesivă de glutamat penetrant de calciu activează caspele și promovează apoptoza. În timpul răspunsurilor neuroprotectoare, eliberarea de acid gamma-aminobutiric (GABA) inhibă excitabilitatea, activând astfel calea apoptotică și minimizând moartea celulară și leziunile cerebrale. Acest lucru indică faptul că atât glutamatul, cât și GABA au un potențial ridicat de interferență în procesul de leziune. Echilibrul dintre răspunsurile de leziune și cele neuroprotectoare depinde de puterea și eficiența neurotransmisiei sinaptice, respectiv, în dependență de perioada circadiană, va predomina răspunsul neuroprotectiv prin neurotransmisia GABAergică în cazul când e noapte, iar în cazul când e zi și va prevala neurotransmisia glutamatergică va predomina răspunsul citotoxic.

3. Importanța fiziologică a ritmului circadian pentru cogniție

Nu doar funcțiile fiziologice, dar și funcțiile cognitive ale creierului sunt reglate de ritmul circadian. RC are o influență semnificativă asupra performanței cognitive, care atinge vârfuri în timpul zilei și scade noaptea. Perturbarea circadiană poate să nu fie singura cauză a tulburărilor cognitive, cu toate că, poate provoca sau exacerba simptomele la indivizii cu predispoziție la tulburări mintale [10].

Cu toate acestea, diferențele individuale ale fiecărui ca subiect, cum ar fi vârsta, sexul, mediul ambiant și educațional, ar putea afecta conexiunea dintre ritm circadian și funcții cognitive, având ca substrat dereglarea sintezei și secreției neurotransmițătorilor.

Poziția strategică a NSC în hipotalamus conturează accesibilitatea lui asupra unei game variate de structuri determinante ale funcției cognitive.

Cogniția reprezintă abilitatea sistemului nervos central de a obține, prelucra, stoca și reutiliza informațiile acumulate. Funcția respectivă este modelată la nivelul cortexului prefrontal în strânsă asocieră cu nucleii medio-dorsali talamici. În mod individual, fiecare persoană manifestă o rezervă cognitivă (cât și ne-

uronală) proprie care explică o susceptibilitate diferită la factori disruptivi. Similar altor procese fiziologice, procesele cognitive manifestă variabilitate circadiană. Corespunzător, optimizarea activităților intelectuale în raport cu timpul zilei este cheia pentru eficientizarea performanțelor. În acest sens, sunt studiate și elaborate orare biocompatibile pentru asigurarea randamentului de lucru de la nivelul instituțiilor școlare până la cel al organizațiilor/întreprinderilor mari.

Performanța cognitivă variază pe parcursul zilei și se caracterizează printr-o scădere progresivă a performanței în timpul nopții și creșterea în timpul zilei. Lumina are efecte de sincronizare și defazare asupra ceasului circadian, precum și efecte de activare directă a cogniției. Expunerea la lumină, (atât ziua cât și noaptea), îmbunătățește performanța cognitivă, diminuează undele cerebrale asociate cu somnolența și reduce frecvența mișcărilor lente ale ochilor, care sunt semne ale neatenției și apar ca răspuns la o stare de veghe continuă și oboseală.

Totuși, majoritatea efectelor benefice ale luminii asupra performanței cognitive sunt determinate preponderent de implicarea acestuia în menținerea stabilă a ritmurilor somn-veghe, ceea ce duce la o bună funcționare a creierului. Astfel, ritmurile circadiene stabile și consolidate sunt o cerință esențială pentru funcționarea cognitivă adecvată, iar lumina este o sursă intermediară pentru acest scop [6].

4. Rolul neurotransmițătorilor în geneza/întreținerea ritmului circadian și rolul său în cogniție

Cortexul reprezintă cea mai voluminoasă porțiune a sistemului nervos. Porțiunea sa funcțională este reprezentată de un strat subțire de neuroni, ce formează învelișul circumvoluțiunilor emisferelor cerebrale. Neuronii cortexului sunt divizați în: (1) granulari responsabili de transmiterea impulsurilor la distanțe scurte, (2) fusiformi și (3) piramidali de la care pornesc aproape toate fibrele eferente din cortex. Aceștia, aranjați în straturi corticale, caracterizați prin fibre nervoase verticale și orizontale, fac un traiect bidirecțional între cortex și regiunile cerebrale inferioare. Unele din fibre ajung până la măduva spinării sau în arii corticale aflate la distanță, prin intermediul cailor de asociație lungi. Toate ariile cortexului prezintă multiple conexiuni, eferente și aferente, cu structurile mai profunde ale creierului. O relație importantă din acestea este conexiunea dintre cortexul cerebral și talamusul. Lezarea lor concomitentă favorizează un prognostic mult mai grav decât dacă ar fi afectat doar cortexul, deoarece aproape întreaga activitate corticală este necesară stimularea talamică a cortexului. Diferite arii corticale cerebrale prezintă funcții distincte: arii senzoriale principale, premo-

torii principale, principale și secundare pentru sensibilitatea somatică, vedere, auz. În ceea ce privește aspectul senzorial al ariilor, începe analiza semnificației semnalelor senzoriale specifice, cum ar fi interpretarea formei unui obiect, intensitatea luminii, interpretarea tonurilor sonore, etc. Pe lângă ariile motorii sau senzoriale primare și secundare, sunt prezente și ariile extinse ale cortexului cerebral. Aceste zone sunt numite arii de asociație deoarece recepționează și analizează simultan impulsuri provenite de la multiple regiuni corticale, atât motorii cât și senzoriale, precum și de la structuri subcorticale. Fiecare arie este specializată, și posedă o funcție distinctă. Cele mai importante arii de asociație sunt: (1) parieto-occipito-temporală, ce este responsabilă de coordonarea corpului în spațiu, înțelegerea limbajului și prelucrarea lui vizuală, (2) aria prefrontală esențială pentru desfășurarea proceselor de gândire și (3) limbică ce se ocupă în principal de comportament, emoții și motivație. Atunci când are loc distrucția a unei porțiuni însemnate din aceste arii ale cortexului cerebral, nu se înlătură funcția completă, de exemplu gândirea, dar se reduce profunzimea gândurilor și gradul de conștientizare a mediului înconjurător. Iar controlul comportamentului este o funcție a întregului sistem nervos. Ciclul somn-veghe reprezintă unul din cele mai importante exemple de comportament la om. Această funcție a comportamentului este realizată de aria sistemului limbic.

În lipsa transmiterii continue a impulsurilor nervoase de la regiunile corticale către emisferile cerebrale aceasta din urmă devin inutile. Impulsurile nervoase declanșate de la trunchiul cerebral activează emisferile prin două căi: (1) ascendentă și (2) descendentă. Prima cale este directă în care are lor stimularea unui nivel de activitate neuronală într-o arie ale creierului. A doua cale prin activarea sistemelor neuro-hormonale care eliberează NeT, fie excitatori sau inhibitori, în anumite arii ale creierului. Calea ascendentă formează un sistem general de control caracterizată printr-o arie excitatorie și una inhibitoare. Aria excitatorie este localizată în substanța reticulată din punte și mezencefal. Aria inhibitoare este localizată între partea medială și ventrală a bulbului, și poate inhiba aria excitatorie și reduce activitatea regiunilor superioare ale creierului. Calea descendentă pentru controlul activității cerebrale este secreția de NeT excitatori sau inhibitori în substanța cerebrală.

Sistemele de excitație situate în trunchiul cerebral promovează starea de veghe, iar cele inhibitorii favorizează somnul. Aceste sisteme sunt importante pentru activarea neuronilor corticali și promovarea funcției cognitive. Funcția cognitivă preia activitate maximă doar în timpul stării de veghe, prin inter-

acțiunea a două procese: proces circadian și proces homeostatic. Homeostazia somnului se caracterizează printr-o creștere a perioadei somnului, pe măsură ce starea de veghe se extinde sau, respectiv, somnul progresează și este aproape exclusiv dependentă de comportamentul somn-veghe.

Din punct de vedere comportamental, presiunea crescută a somnului este asociată cu o deteriorare a performanței cognitive, o scădere a vigilenței și o creștere a somnolenței. Cu toate acestea, performanța cognitivă și activitatea creierului asociată acestora nu scad odată cu creșterea timpului petrecut treaz. Acest lucru arată că procesul de reglare circadiană afectează cogniția. Semnalul circadian favorizează din ce în ce mai mult starea de veghe în timpul zilei, opunându-se acumulării progresive a presiunii în somn. Odată trecut în noaptea biologică, semnalul circadian se transformă într-un semnal care favorizează somnul, care se opune din ce în ce mai mult disipării presiunii homeostatice a somnului în timpul somnului, permițând un episod de somn consolidat de 8 ore

La om, profilul circadian al temperaturii corporale bazale (TCB) este probabil cel mai apropiat de dinamica semnalului circadian care promovează ciclul trezire/somn. TCB crește progresiv în timpul zilei până la vârf seara, înainte de a iniția o scădere progresivă până la sfârșitul nopții. Alți markeri standard ai procesului circadian sunt nivelurile de melatonina și cortizol. Debutul secreției de melatonină, un hormon care semnalează noaptea circadiană, coincide cu sfârșitul zonei de menținere a vegheii și cu maximul TCB. Secreția de melatonină crește până la 2-3 ore înainte de minim TCB. Creșterea binecunoscută a cortizolului la trezire este considerată ca un marker al sfârșitului presupusei zone de promovare a somnului și, fiind activată, s-a sugerat că oferă o poartă pentru tranziția între somn și stare de veghe.

Rezumând, procesele cognitive variază în funcție de momentul zilei. Mecanismele creierului și comportamentale care stau la baza acestei variații includ cantitatea anterioară de veghe, istoricul anterior de somn și sincronizarea circadiană internă. Înțelegerea modularii cogniției prin aceste mecanisme oferă o perspectivă asupra reglării neurofiziologice complexe a cogniției la oameni, inclusiv modul în care sistemele circadian și veghe-som interacționează.

Interacțiunea dintre somn-veghe și sincronizarea circadiană poate ajuta la înțelegerea diferențelor de funcție cognitivă între fenotipurile matinal și nocturn. Persoanele cu regim matinal pleacă la culcare și se trezesc la o oră circadiană internă mai târziu. Astfel, ritmul lor circadian în excitarea creierului apare mai devreme, ajutând la explicarea de ce sunt mai atenți și au performanțe mai bune dimineața și sunt mai som-

noroi seara în comparație cu persoanele ce au regim nocturn. În schimb, cei cu regim nocturn merg la culcare și se trezesc la o oră circadiană mai devreme. Astfel, un regim predominant nocturn duce la trezirea mai aproape de maximul circadian al excitației creierului, ceea ce face mai dificil de a fi treaz dimineața și sunt mai alerti și au performanțe mai bune seara, deoarece vârful lor circadian în excitarea creierului are loc mai târziu în cursul zilei, în comparație cu regimul matinal. Preferințele comportamentale de dimineață-seară și relația dintre momentul circadian intern și ora obișnuită de culcare sunt determinate în marea parte de perioada circadiană al persoanelor. Persoanele cu perioade mai scurte sau mai rapide sunt mai probabil cu cronotip matinal, iar cei cu perioade circadiene mai lungi sau mai lente sunt mai probabil cu cronotip visperal.

NeT implicați în sistemul de promovarea a stării de veghe includ orexina (ORX), acetilcolina (ACh), dopamina (DA), glutamatul (GLU), histamina (HIS), norepinefrina (NE) și serotonina (5-HT). Componentele inhibitorii a sistemelor de veghe și de promovarea a somnului sunt NeT adenoza și acidul gamma-aminobutiric.

Rolul primordial a OREXINEI (ORX) este menținerea stării de veghe. Corpurile celulare ale neuronilor producători de ORX sunt localizate în hipotalamusul dorsolateral și trimit impulsuri către toate regiunile majore ale creierului care reglează excitarea. Neuronii ORX se secretă activ în timpul stării de veghe și nu prezintă aproape nicio activitate de secreție în timpul somnului. Cercetările ulterioare au descoperit că deficiențele de orexină cauzează narcolepsia, demonstrând implicarea lor în reglarea ciclului de somn/veghe. Pacienții care prezintă narcolepsie au niveluri reduse de ORX în lichidul cefalorahidian. Orexinele își exercită funcțiile prin intermediul a receptorilor OX1R și OX2R, care sunt exprimate regional diferit în SNC, unele regiuni exprimă funcțiile ambilor receptori, iar altele doar unul din ei [29]. Ca urmare, acestea reprezintă distribuție diferită care susțin diferite roluri fiziologice. Principalele proiecții a neuronilor orexigeni legate de reglarea stării de excitare și a somnului sunt inervația intrahipotalamică, sistemele de excitare monoaminergică și talamusul medial. Din neuroni orexinerfici, cele mai dense proiecții sunt trimise către locul coeruleus, unde eliberarea de orexine, precum și glutamatul, stimulează neuronii NE. Neuronii orexinerfici se proiectează, de asemenea, către neuronii colinerfici și serotoninergici pentru a stimula starea de veghe și modularea somnului [25].

Se cunoaște că NeT ACETILCOLINA (ACh) a fost primul neurotransmițător identificat. Teoria inițială neurochimică a somnului a postulat că acetil-

colina joacă un rol principal în generarea stărilor de veghe și somn REM activate de creier. Odată ajunsă în fantă sinaptică, acetilcolina se leagă fie de receptori nicotinici, fie de receptori muscarinici. Există două tipuri de receptori nicotinici de tip muscular și de tip neuronal, precum există și cinci tipuri de receptori muscarinici M1, M2, M3, M4, M5.

O mare parte din cercetările privind reglarea somnului de către acetilcolină s-au concentrat pe transmiterea mediată de receptori colinerfici muscarinici, și în special pe subtipul M2, care joacă un rol cheie în generarea somnului REM. Neuronii cu semnalizare colinerfică pot fi împărțiți în două populații. O populație se descarcă maxim în timpul stării de veghe și a somnului REM și o altă populație se declanșează numai în timpul vegheii.

Neuronii ACh sunt distribuiți pe scară largă și sunt responsabili de multe procese fiziologice, inclusiv răspunsul la stres, memoria, învățarea și memorizarea evenimentelor în timp [22]. Atât studiile pe oameni, cât și pe animale au arătat că sistemul colinerfic, în special receptori muscarinici la acetilcolină, au rol în memorie. Mai mult, studiile de imagistică funcțională au arătat că colinerficele cresc și anticolinerficele scad măsurile de activitate în regiunile subcorticeale, cum ar fi talamusul, care sunt responsabile pentru menținerea excitației și a atenției. A fost indicată o relație între starea neuronilor colinerfici și severitatea deteriorării legate de vârstă, având un declin dependent de vârstă în diferite aspecte ale învățării și memoriei.

Cel mai studiat neurotransmițător în ceea ce privește reglarea circadiană este DOPAMINA (DA), care are un rol primordial în reglarea ritmului somn-veghe și în comportamentul motivat de recompensă [12]. DA neuromodulatoare provine din grupuri mici de neuroni din mezencefal și diencefal. În general, proiecțiile dopaminergice sunt foarte difuze și ajung în porțiunile mari ale creierului [13]. În retină, bulbul olfactiv, ganglionii bazali, mezencefal și hipotalamus, DA s-a dovedit a fi implicată în reglarea ritmului circadian, concentrațiile acesteia fiind determinate de genele ceas din aceste zone. Astfel, este probabil ca dopamina să fie esențială pentru mecanismele care mențin ritmicitatea adecvată a celor cinci zone ale creierului.

Stimulante precum amfetamina, cocaina și metilfenidatul cresc starea de veghe și contracarează hipersomnia prin creșterea nivelului de dopamină endogenă. Studiile imagistice in vivo sugerează că privarea de somn crește nivelul de dopamină în creierul uman. Corpurile celulare ale neuronilor dopaminergici care reglează excitarea rezidă în zona tegmentală ventrală și substanța neagră. Acești neuroni dopaminergici se proiectează către nucleul rafe dorsal, locus coeruleus,

talamus. Există, de asemenea, neuroni dopaminergici care sunt activi în timpul stării de veghe și au conexiuni reciproce cu zonele creierului care reglează somnul [13].

DA este sugerat ca un substrat potențial pentru plasticitatea sinaptică și mecanisme de memorie. Manipularea farmacologică a activității DA prin administrarea de agoniști ai DA oferă dovezi a rolului DA în învățare și memorie. Însă nu este clar dacă stimularea DA facilitează sau afectează învățarea și memoria. Aceste idei controversate se datorează activării diferitor tipuri de receptori dopaminergici, care prezintă două familii: familia receptorilor D1 care includ receptorii D1 și D5, familia receptorilor D2 care includ receptorii D2, D3 și D4. Stimularea receptorilor D1 duce la creșterea formării AMPc, acesta fiind un mesager pentru transducția semnalului la nivel celular. Însă receptorul D2, duce la scăderea nivelului de AMPc.

SEROTONINA sau 5-hidroxitriptamina (5-HT) este un neurotransmițător cu rol fiziologic integral în corpul uman, implicat în reglarea comportamentului și dispoziției. Sinteza 5-HT începe cu aminoacidul esențial triptofan, care este apoi procesat prin L-aminoacid aromatic decarboxilaza formând 5-HT. Se află în principal în nucleii rafeului dorsal ale sistemului nervos central menținând funcțiile corticale. Eliberarea serotoninei în nucleul rafeului dorsal este cea mai mare în timpul stării de veghe. În plus, stimularea electrică a nucleului rafe dorsal crește starea de veghe. Receptorii serotoninei sunt împărțiți în șapte familii (5HT 1 – 5HT 7). Administrarea sistemică a agoniștilor pentru receptorii 5HT 1A, 5HT 1B, 5HT 2A/2C sau 5HT 3 determină o creștere a stării de veghe [16].

5-HT își are rolul său în producerea schimbărilor de fază non-fotice și se opune acțiunii luminei în sistemul nervos central fiind sub control circadian. Dereglarea circadiană crește susceptibilitatea la numeroase stări patologice induse de dinamica redusă a serotoninei, cum ar fi tulburarea depresivă majoră, care la rândul său perturbă starea psiho-afectivă și ritmul circadian. Stresul reprezintă un factor etiologic comun în dezvoltarea depresiei, iar sistemul circadian are o conexiune puternică cu sistemele ce sunt sensibile la stres, cum ar fi sistemul serotoninei [16]. Sistemul serotoninei poate servi ca legătură comună între stres, ritm circadian și starea psiho-afectivă. Oamenii de știință dezbat amploarea implicării serotoninei în dezvoltarea depresiei, majoritatea sunt de acord că neurotransmițătorul joacă în mod clar un anumit rol în tulburarea psihologică, deși unul mai complex decât se presupunea inițial. Depresia nu este singura tulburare legată de serotonină – studii recente au identificat o relație între serotonină și tulburările de somn precum insomnia și apneea în somn [17].

Serotonina, ca orice alt neurotransmițător, gestionează funcțiile sale prin diferite căi, ea nu se limitează la o singură cale și la un set de neuroni - diferite zone ale creierului utilizează neurotransmițătorul pentru a trimite mesaje diferite prin sistemul nervos prin intermediul receptorilor săi. În 2000, Revista Americană de Genetică Medicală a publicat un articol care leagă o anumită genă de tendințele de suicidare, demonstrând rezultatul unei căi serotoninergice eșuate. Această genă codifică un receptor pentru serotonina (5HT2). Receptorul serotoninei defectat nu permite trecerea serotoninei în neuron așa cum ar trebui, iar persoanele care secretă acest receptor tind să aibă depresie cu idei suicidare. Cu toate acestea, dereglarea transmisiei unui receptor poate duce la dereglarea unei căi, iar „asocierea semnificativă” dintre gena receptorului serotoninei și tendințele suicidare sugerează că calea serotoninei permisă de acest receptor afectează stabilitatea emoțională și fericirea [17]. Pe lângă efectele menționate, induse de dereglarea transmisiei și epuizarea de 5-HT, aceasta posedă și efect asupra memoriei. Nu epuizarea, dar eliberarea excesivă a 5-HT poate duce la tulburări de memorie explicate prin ideea că receptorii 5-HT joacă rol important în interacțiunea sistemelor colinergice-serotoninergice, iar sistemul colinergic este implicat în baza proceselor de memorie. Cele din urmă pot fi ținte farmacoterapiei pentru boala Alzheimer (BA). BA este explicată prin degenerarea combinată a sistemelor colinergic-serotoninergice.

GLUTAMATUL este principalul neurotransmițător excitator și este important pentru metabolismul celular al creierului. Acționează atât asupra receptorilor ionotropici, cât și asupra receptorilor metabotropici, inclusiv asupra receptorilor NMDA și AMPA.

În calitate de intermediar important în metabolismul celulelor cerebrale, glutamatul are o influență extinsă asupra sistemelor de reglare a somnului și a stării de veghe. Transportatorii de glutamat includ transportatorii veziculari de glutamat și transportatorii de aminoacizi excitatori. Transportatorii aminoacizilor excitatori reprezintă o forță majoră în reglarea concentrațiilor de glutamat extracelular în creier. Totodată reprezintă instrumente importante în reglarea ciclurilor somn-veghe fiind o parte componentă a mecanismelor ritmului circadian. Majoritatea pacienților cu boli neurodegenerative prezintă disfuncții glutamatergice și tulburări de somn, care se agravează odată cu evoluția neurodegenerescenței [30].

În neostriatul unui om treaz, semnalizarea glutamatergică contribuie la reglarea somnului și a stării de veghe. În numeroase regiuni ale creierului, nivelurile de glutamat sunt cele mai ridicate în timpul stării de veghe sau în REM. O excepție este talamusul, unde

nivelurile de glutamat sunt cele mai ridicate în timpul somnului non-REM (NREM). Acesta are legătura directă cu secreția de melatonină. Modificarea diurnă a secreției endogene de melatonină poate influența variațiile zi-noapte ale glutamatului. Astfel, melatonina ar putea influența direct activitatea electrică și metabolică a nucleului suprachiasmatic și ar putea afecta semnalizarea glutamatergică în ritmul circadian, însă există ipoteze în care este exprimată ideea că glutamatul totuși modulează secreția melatoninei în glanda pinală [30].

Glanda pineală produce melatonină din serotonină prin enzima serotonină N-acetiltransferaza. Acest proces de sinteză este inhibat de glutamat prin intermediul interacțiunii paracrine între pinealocite și astrocite. Receptorii NMDA și AMPA prezenți pe astrocite sunt activați prin legarea glutamatului care este eliberat și crește calciul intracelular care eliberează factorul de necroză tumorală TNF din astrocite. Sunt efectuate studii [18] ce afirmă că TNF reduce conținutul de serotonină și expresia ARNm N-acetiltransferazei, ceea ce duce la epuizarea N-acetilserotoninei, un precursor al melatoninei. TNF eliberat singur sau în asociere cu AMPA continuă cu conexiunea cu receptorii de pe pinealocite prin intermediul glutamatului. Activarea acestor receptori determină reducerea adenozin monofosfatului ciclic care inhibă serotonină N-acetiltransferaza, enzima responsabilă de producerea melatoninei. În cele din urmă, există o epuizare în sinteza melatoninei. Cele din urmă ne afirmă prezența insomniei indusă de epuizarea a sintezei melatoninei în urma dereglării a sintezei de glutamat [19].

Mai mulți antagoniști ai receptorilor glutamatului afectează funcțiile cognitive și pot provoca halucinații. În schimb, excesul de glutamat poate provoca moarte neuronală excitotoxică și neurodegenerare [20]. Excitotoxicitatea mediată de glutamat este un mecanism posibil al declanșării bolii Alzheimer și poate contribui la patogenia degenerescenței lobară fronto-temporală [20].

Neurotransmițătorul NOREPINEFRINĂ(NE) reglează în mai multe moduri activitatea celulelor neuronale și non-neuronale. Sursa exclusivă de (NE) este în cortex, locus coeruleus.

Norepinefrina este implicată în reglarea atenției și a cogniției, precum și în funcțiile excitatorii. Concentrațiile plasmatice de norepinefrină ating vârful la începutul după-amiezii și scad la cele mai scăzute niveluri noaptea. Această variație diurnă se datorează reglării endogene a neuronilor norepinefrinici. Se presupune că ceasul biologic reglează activitatea neuronală a norepinefrinei. Cu toate acestea, acest neurotransmițător fluctuează în funcție de activitatea subiectului.

NE este sintetizată din dopamină. Ambele sunt derivate din precursorul comun de aminoacidul tirozină, ce suferă transformarea în dopa, care este apoi transformată în epinefrină, eliberată în citoplasmă și transformată în noradrenalină. Acest lucru are ca rezultat o eliberare presinaptică care interacționează cu receptorii alfa și beta adrenergici.

Ritmurile circadiene sunt reglementate de gene circadiene cheie care reprezintă bucle de control cu feedback negativ și sunt procesate de semnale precum producția de hormoni ciclici, influențate și de schimbările de mediu, cum ar fi expunerea la lumină. Norepinefrina este parțial responsabilă de activitatea metabolică a glandei pineale și de stimularea nocturnă a melatoninei [12].

Este cunoscut faptul, că norepinefrina reglează o gamă largă de funcții cognitive superioare, inclusiv memoria de lucru, învățarea, atenția, consolidarea și recuperarea memoriei, vigilența și starea de veghe. Scăderea asociată a concentrațiilor de norepinefrină, fie cauzate de o tulburare a ritmului circadian, fie de leziuni cerebrale secundare, sau chiar îmbătrânirea este asociată cu abilități cognitive reduse care pot fi legate de memoria episodică și rezerva cognitivă redusă. Cunoscând faptul, că locus coeruleus reprezintă sursa majoră de norepinefrină, este foarte vulnerabil pentru factorii din exterior, fie toxine sau chiar infecții, care afectează nivelurile de norepinefrină, acestea fiind în asociere cu o dereglare de ritm circadian și procesul de îmbătrânire. Ca și DA, NE este un neurotransmițător catecolaminic, iar sănătatea căii catecolaminice depinde de reglarea corectă a ritmului circadian, respectarea orelor de somn, precum și aportul optim de nutrienți și capacitatea excelentă de metilare. Orice leziune a locus coeruleus, el fiind vulnerabil, modifică impulsurile circadiene și are loc pierderea neuronilor ce răspund de norepinefrină[12].

Primul lucru cu care se asociază când auzim denumirea de HISTAMINĂ, este rolul său în acțiune inflamatorie, alergie. Totuși o funcție de bază ale histaminei este de a regla comunicarea dintre neuroni, prin activarea sau inhibarea producerii altor neurotransmițători, care ne ajută să ne modelăm ceasul intern. Histamina este produsă în nucleul tuberomamilar al hipotalamusului posterior, iar nucleul tuberomamilar promovează starea de veghe și are proiecții difuze în tot creierul.

Receptorii histaminici H1 au rolul de a regla ciclul somn-veghe, ca exemplu fiind efectele secundare induse de medicamentele antihistaminice precum somnolență. Antihistaminicele acționează la nivelul receptorilor de histamină H1 și inhibă acțiunea acestei molecule, care menține vigilența[24].

Histamina inhibă propria eliberare și pe cea a altor neurotransmițători cum ar fi acetilcolina, dopamina, serotonina și norepinefrina, prin intermediul altor receptori (H3). În acest sens, s-a demonstrat că celulele histaminergice se activează rapid în timpul stării de veghe, în timp ce se activează mai lent în timpul relaxării și oboselii [24]. Concentrațiile ridicate de histamină pot provoca disfuncții ale axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale, ceea ce duce la modificarea tiparelor ciclului de somn. Acest lucru are ca rezultat o oboseală crescută în timpul zilei și o activare considerabilă pe timp de noapte.

Histamina, fiind neurotransmițător ce favorizează trezirea, prezintă variații diurne în hipotalamus cu niveluri mai mari în timpul perioadei de veghe și niveluri mai scăzute în timpul somnului [8]. Scăderea nivelului de histamină din creier prin inhibarea sintezei scade semnificativ starea de veghe și crește somnul NREM.

ADENOZINA este un produs de degradare al epuizării ATP din creier și exercită numeroase funcții în SNC, cum ar fi: modularea activității neuronale și acțiunile neuroprotectoare ca răspuns la o acțiune exogenă (hipoxia), mediază reglarea ciclului somn/veghe, modulează eferențele prin tractul retinohipotalamic spre NSC și respectiv producția de melatonină [26].

Semnalizarea adenozei este mediată prin intermediul receptorilor săi A1, A2a și A2b, A3, cu distribuție predominantă a receptorilor A1 și A2a, cuplați cu proteina G. Acești receptori sunt expiați și în retină, ce își exercită funcție asupra celulelor retiniene, în special conuri. La nivel de conuri, adenzina inhibă afluxul de calciu în terminalele sinaptice conice, suprimă exocitoza de la terminalele conice și îmbunătățește fosforilarea proteinelor joncțiunii fotoreceptoare noaptea și alungirea conului în timpul zilei. Nivelul de adenzină este controlat de adaptarea la ciclul lumină/întuneric, prin urmare este controlat de un ceas circadian, având o secreție predominant nocturnă [26, 31], aceasta acționând în asociere cu melatonina, pentru a determina ritmuri în expresia genei ceasului.

Receptorii adenzinici A1 și A2a, cu afinitate mare, sunt exprimați diferit în diverse zone ale creierului și pot juca roluri distincte în reglarea și controlul somnului, caracterizat prin somn insuficient și respectiv somnolență crescută. Aceasta ar putea evolua către contribuția unei legături neurobiologice dintre somn și reglarea dispoziției și arată că depresia și implicarea farmacologică a antidepresivelor pot modifica semnalizarea adenzinică [3].

ACIDUL GAMMA-AMINOBUTIRIC (GABA) este neurotransmițătorul inhibitor major din creier, iar momentul sintezei, conducerii și eliberării GABA sunt

importante pentru modularea ritmurilor circadiene în SNC. GABA este sintetizat în citoplasma neuronului presinaptic din precursorul glutamat de către enzima glutamat decarboxilază, o enzimă care utilizează piridoxina ca co-factor. GABA se leagă de doi receptori post-sinaptici, GABA-A și GABA-B. GABA A este un receptor ionotrop care crește conductanța ionului de clor în celulă, iar GABA-B funcționează prin intermediul unui receptor metabotrop cuplat cu proteina G care crește conductanța post-sinaptică de potasiu și scade conductanța presinaptică de calciu. Datorită efectelor lor inhibitoare puternice, receptorii GABA A sunt ținta celor mai multe medicamente sedative/hipnotice și anestezice generale.

Disfuncția sistemului GABAergic duce la o procesare slabă a informațiilor, disfuncție motorie, comportament agresiv-defensiv și modificări ale memoriei de lucru [20].

Majoritatea studiilor raportate despre efectele GABA asupra activității celulare în sistemul nervos central sunt controversate [21]. Având efecte nu doar inhibitorii în timpul perioadei nocturne dar și excitatorii în timpul zilei [8], cu toate că este acceptată ideea că efectul său excitator și inhibitor nu depinde de variația circadiană. În sistemul nervos, o distribuție majoră din toți neuronii inhibitori sunt GABAergici. Unele subunități a receptorilor GABA sunt reglate în scădere de unele gene ale ritmului circadian, pe când altele prezintă oscilații diurne în unele regiuni ale creierului, și totuși nu se cunoaște suficientă informație despre modul în care GABA în sine sau semnalizarea sa sunt reglate circadian [2, 12].

Concluzii

Modularea circadiană a neurotransmițătorilor, tulburările de somn și de ritm circadian sunt strâns legate cu fiziopatologia tulburărilor cognitive, neurodegenerative și psihiatrice. Conform studiilor menționate, în ultimele decenii s-au făcut progrese în înțelegerea bazei moleculare a mecanismelor circadiene și a percepției circadiene a luminii în creierul uman. Ritmul circadian per se și variația circadiană a neurotransmițătorilor sunt într-o strânsă corelație cu modularea și dirijarea funcțiilor cognitive. Aceste descoperiri fundamentează mecanismele implicate în răspunsurile cognitive dependente de cantitatea și calitatea expunerii la lumină. Vor fi necesare studii suplimentare pentru a dezvălui interrelațiile dintre funcțiile cognitive și durata expunerii la lumină, perioada zilei, răspunsurile regionale ale creierului, variația circadiană a neurotransmițătorilor. În același timp, aceste date vor permite o înțelegere mai bună a rolului tulburărilor de ritm circadian în fiziopatogenia tulburărilor cognitive

Cercetarea a fost efectuată în cadrul proiectului 20.80009.8007.39, Program de Stat 2020-2023.

Bibliografie

1. Rizo J. *Mechanism of neurotransmitter release coming into focus*, Protein Sci. 2018; 27(8): 1364–1391.
2. Albrecht U. and Ripperger J. A. *Circadian Clocks and Sleep: Impact of Rhythmic Metabolism and Waste Clearance on the Brain*, Trends Neurosci. 2018, 41(10): 677–688.
3. Morrison E. H. *Neuroanatomy, Nucleus Suprachiasmatic*, Neuroanatomy, Nucleus Suprachiasmatic, 2022.
4. Taillard J., Sagaspe P., Philip P., and Bioulac S. *Sleep timing, chronotype and social jetlag: Impact on cognitive abilities and psychiatric disorders*, Biochem. Pharmacol. 2021, 191.
5. Huang R. C. *The discoveries of molecular mechanisms for the circadian rhythm: The 2017 Nobel Prize in Physiology or Medicine*, Biomed. J. 2018; 41(1): 5–8.
6. Fisk A. S., Tam S. K. E., Brown L. A., Vyazovskiy V. V., Bannerman D. M., and Peirson S. N. *Light and cognition: Roles for circadian rhythms, sleep, and arousal*, Front. Neurol. 2018; 9: 1–18.
7. Wolff M. and Vann S. D. *The cognitive thalamus as a gateway to mental representations*. J. Neurosci. 2019; 39(1): 3–14.
8. Estrada-Rojo F., Escobar C., and Navarro L. *Circadian variations of neurotransmitters in the brain – Its importance for neuroprotection*. Rev. Mex. Neurocienc. 2020; 21(1): 31–38.
9. Williams S. J., Meadows R., and Coveney C. M. *Desynchronised times? Chronobiology, (bio)medicalisation and the rhythms of life itself*. Sociol. Heal. Illn. 2021; 43(6): 1501–1517.
10. Xu S., Akioma M., and Yuan Z. *Relationship between circadian rhythm and brain cognitive functions*. Front. Optoelectron. 2021; 14(3): 278–287.
11. Jiménez-Zárate B. S., Piña-Leyva C., Rodríguez-Sánchez M., Florán-Garduño B., Jiménez-Zamudio L. A., and Jiménez-Estrada I. *Day-night variations in the concentration of neurotransmitters in the rat lumbar spinal cord*. J. Circadian Rhythms. 2021; 9(1): 1–8.
12. Kiehn J. T., Faltraco F., Palm D., Thome J., and Oster H. *Circadian Clocks in the Regulation of Neurotransmitter Systems*. Pharmacopsychiatry. 2018; 56(3): 108–117.
13. Kant R., Meena M. K., and Pathania M. *Dopamine: a modulator of circadian rhythms/biological clock*. Int. J. Adv. Med. 2021; 8(2): 316.
14. Błaszczyk J. W. *Energy metabolism decline in the aging brain—pathogenesis of neurodegenerative disorders*. Metabolites. 2020; 10(11):1–20.
15. Ashton A. and Jagannath A. *Disrupted Sleep and Circadian Rhythms in Schizophrenia and Their Interaction With Dopamine Signaling*. Front. Neurosci. 2020; 14:1–14.
16. Daut R. A. and Fonken L. K. *Circadian regulation of depression: A role for serotonin*. Front. Neuroendocrinol. 2019; 54.
17. McClenathan J. *Serotonin Keeps You Sad and Sleep*. 2013: 93–102.
18. Tsai S. Y., O'Brien T. E., and McNulty J. A. A. *Microglia play a role in mediating the effects of cytokines on the structure and function of the rat pineal gland*. Cell Tissue Res. 2001; 303(3): 423–431.
19. Dhangar R. R., Kale P. P., Kadu P. K., and Prabhavalkar K. *Possible Benefits of Considering Glutamate with Melatonin or Orexin or Oxytocin as a Combination Approach in the Treatment of Anxiety*. Curr. Pharmacol. Reports. 2020; 6(1).
20. Huber N. et al. *Deficient neurotransmitter systems and synaptic function in frontotemporal lobar degeneration—Insights into disease mechanisms and current therapeutic approaches*. Mol. Psychiatry. 2022; 27(3):1300–1309.
21. Ono D., Honma K., Yanagawa Y., Yamanaka A., and Honma S. *Role of GABA in the regulation of the central circadian clock of the suprachiasmatic nucleus*. J. Physiol. Sci. 2018; 68(4): 333–343.
22. Roy J., Tsui K. C., Ng J., Fung M. L., and Lim L. W. *Regulation of melatonin and neurotransmission in Alzheimer's disease*. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22(13).
23. Palm D., Uzoni A., Simon F., Tucha O., Thome J., and Faltraco F. *Norepinephrine influences the circadian clock in human dermal fibroblasts from study participants with a diagnosis of attention-deficit hyperactivity disorder*. J. Neural Transm. 2021; 128(7):1147–1157.
24. Pham L. et al. *The interplay between mast cells, pineal gland, and circadian rhythm: Links between histamine, melatonin, and inflammatory mediators*. 2021; 70(2).
25. Villano I. et al. *Physiological Role of Orexinergic System for Health*. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2022; 19(14).
26. Cao J., Ribelayga C. P., and Mangel S. C. *A Circadian Clock in the Retina Regulates Rod-Cone Gap Junction Coupling and Neuronal Light Responses via Activation of Adenosine A2A Receptors*. Front. Cell. Neurosci. 2021; 14: 1–18.
27. Sánchez S., Paredes S. D., Sánchez C. L., Barriaga C., Reiter R. J., and Rodríguez A. B. *Tryptophan administration in rats enhances phagocytic function and reduces oxidative metabolism*, Neuroendocrinol. Lett. 2008; 29(6): 1026–103.
28. Tuomisto L., Lozeva V., Valjakka A., and Lecklin A. *Modifying effects of histamine on circadian rhythms and neuronal excitability*. Behav. Brain Res. 2001; 124(2): 129–135.
29. Marston O. J., Williams R. H., Canal M. M., Samuels R. E., Upton N., and Piggins H. D. *Circadian and dark-pulse activation of orexin/hypocretin neurons*. Mol. Brain. 2008; 1:19.
30. Volk C., Jaramillo V., Merki R., O'Gorman Tuura R., and Huber R. *Diurnal changes in glutamate + glutamine levels of healthy young adults assessed by proton magnetic resonance spectroscopy*. Hum. Brain Mapp. 2018; 39(10): 3984–3992.
31. Chagoya De Sanchez V. *Circadian variations of adenosine and of its metabolism. Could adenosine be a molecular oscillator for circadian rhythms?* Can. J. Physiol. Pharmacol. 1995; 73(3): 339–355.

CAZURI CLINICE

УДК: [616.6+616-002]-053.32

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.48>

ИЗОЛИРОВАННЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

Ольга КИСЕЛЕВИЧ^{1,2}, кан. мед. наук, доцент,Ольга МАСЛОВА²,Анна ЮСУБОВА^{1,2} кан. мед. наук, доцент,Анна АБРАМЧЕНКО¹¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», г.Москва²ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»*e-mail: kiselevich.olga@mail.ru***Резюме.**

На современном этапе развития фтизиатрии, особое внимание необходимо уделять выявлению внелегочных форм. Если на фоне генерализованного процесса заподозрить внелегочную локализацию проще, то изолированное поражение единого органа доставляет врачам большие трудности и представляет мультидисциплинарную проблему. Особое внимание необходимо уделять изменениям в моче, что может сопровождаться поражением МБТ почек.

Ключевые слова: туберкулез, дети, поражение почек, туберкулез почек, иммунодиагностика, посев мочи.

Summary. Isolated renal tuberculosis in children.

At the present stage of development of tuberculosis as a science, special attention should be paid to detection of extrapulmonary forms. While it is easier to suspect extrapulmonary localization against the background of generalized process, isolated lesions of one organ cause great difficulties for doctors and represent a multidisciplinary problem. Particular attention should be paid to changes in urine, which may be accompanied by MBT kidney involvement.

Keywords: Tuberculosis, children, renal lesions, renal tuberculosis, immunodiagnosis, urine culture.

Rezumat. Tuberculoza renala izolata la copii.

În stadiul actual de dezvoltare a fiziologiei, o atenție deosebită trebuie acordată identificării formelor extrapulmonare. Dacă, pe fondul unui proces generalizat, este mai ușor de bănuț localizarea extrapulmonară, atunci o leziune izolată a unui singur organ provoacă mari dificultăți medicilor și reprezintă o problemă multidisciplinară. O atenție deosebită trebuie acordată modificărilor urinei, care pot fi însoțite de afectarea cu MBT a rinichilor.

Cuvinte cheie: tuberculoză, copii, afectare renală, tuberculoză renală, imunodiagnostic, urocultură.

Проблемы выявления и лечение внелегочного туберкулеза были и остаются актуальными несмотря на общее снижение заболеваемости туберкулезом.

При этом заболеваемость туберкулёзом внелегочных локализаций изменилась статистически мало (0,88 в 2020, 0,92 в 2021 г. и 0,88 в 2022г.; $p > 0,05$). Структура заболеваемости ТВЛ не отличается статистически значимо от таковой в 2020 г. ($p = 0,2$) и 2021 г. ($p = 0,9$). Отличия от 2019 г. статистически значимы ($p = 0,0002$) [1].

Особое внимание в педиатрической практике уделяется поражению почек. При этом, насторо-

женность в плане туберкулеза у этих специалистов достаточно низкая.

Туберкулез почек у детей встречается достаточно редко, обычно при генерализованных формах [2]. Согласно общераспространенному мнению попадание МБТ в почки происходит в период первичного туберкулеза при гематогенном распространении. При этом основной процесс, локализующийся во внутригрудных лимфатических узлах или в легочной ткани, может находиться как в активной фазе (фаза инфильтрации), так и выглядеть при рентгено-томографическом исследовании как потерявший активность кальцинирую-

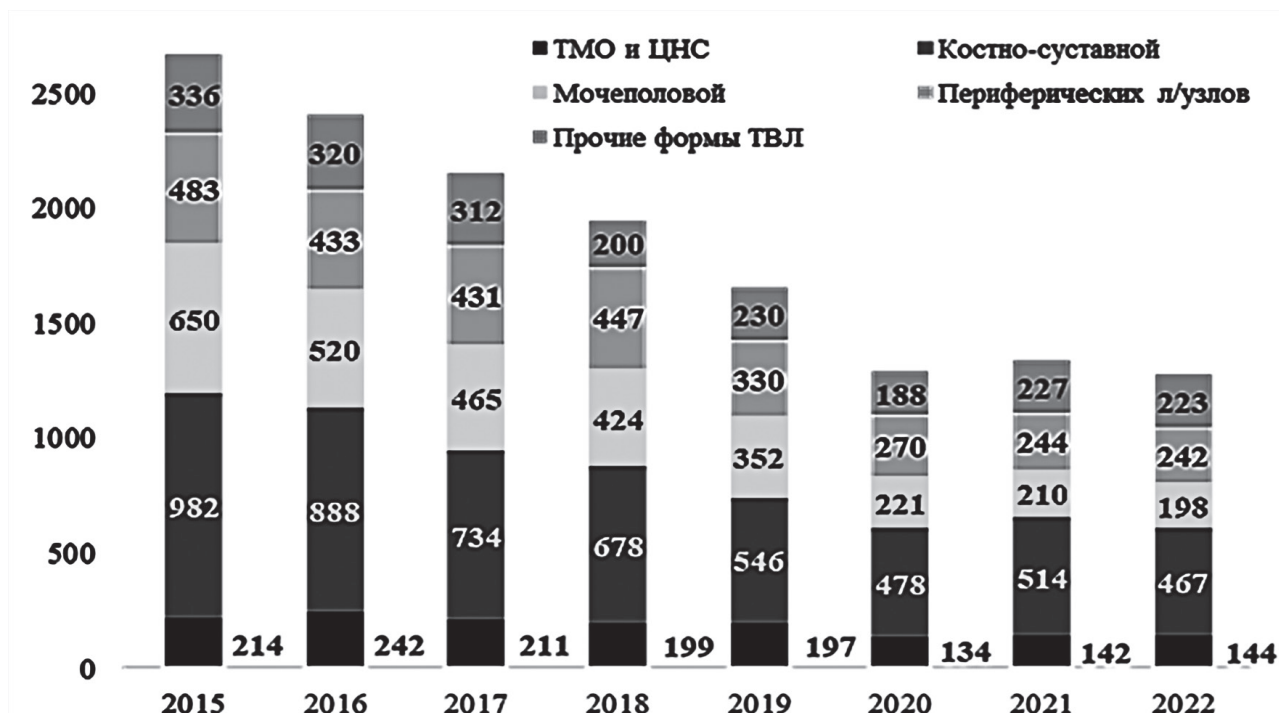


Рисунок 1. Показатели впервые выявленного туберкулеза внелёгочных локализаций (ТБЛ), в Российской Федерации в абсолютных значениях показывают динамику к снижению.

щийся процесс. Нельзя забывать, что возможно проникновение МБТ в почки и в период вторичного туберкулеза.

Возможен вариант развития туберкулеза как единственной и изолированной локализацией специфического туберкулезного процесса.

Микобактерии туберкулеза (МБТ) проникают с током крови в ткань почек и задерживаются там, формируя потенциально опасный очаг туберкулезной инфекции [3]. Как и в других органах и системах, МБТ персистирует и в почках, плохо доступный для бактериостатического влияния при проведении профилактической химиотерапии. Как показывают клинические наблюдения, для санации подобных «дремлющих» очагов, названных так А.И.Абрикосовым, необходимо проведение химиотерапии.

Факторами, способствующими фиксации МБТ в почечной паренхиме, являются в определенной степени, анатомо-физиологические особенности строения мочевой системы детей.

В детском возрасте по сравнению с взрослыми более обильная система кровоснабжения паренхимы почек, дополнительные анастомозы, замедленный кровоток, повышенная проницаемость сосудов, отличное строение нефрона, препятствующее нормальной скорости фильтрации и оттоку мочи из почки это, обуславливает задержку в почечной ткани любой инфекции в том числе туберкулезной.

Дефицит коркового вещества, не до конца сформированные структуры мембран и отсутствие адекватной нейрогуморальной регуляции функции почек предрасполагает к развитию воспаления, особенно протекающего с гиперэргическим аллергическим компонентом.

В соответствии с принятой клинической классификацией туберкулеза почек различают:

1. Туберкулез паренхимы почек (паренхиматозный туберкулез) – инфильтративная (недеструктивная) форма.
2. Туберкулезный папиллит (туберкулез почечного сосочка) – ограниченно-деструктивная форма.
3. Кавернозный туберкулез почек (моно- и поликавернозный).
4. Туберкулезный (казеозный) пионефроз.
5. Посттуберкулезные изменения: пиелонефрит, гидронефроз, гидрокаликоз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, микроцистис.

Согласно статистике, паренхиматозная форма туберкулеза почек встречается, в основном, у детей первых 3-5 лет жизни, а у детей младшего школьного возраста и подростков в 70-80% случаев диагностируется уже деструктивный процесс в почках.

На лечении в детском отделении находился ребенок 4 лет и 1 месяца с диагнозом: Туберкулез почечной паренхимы. МБТ (+) в моче методом посева.

Пациент из удовлетворительных социально-бытовых условий. Родился с хорошими ростовесовыми показателями. Впервые заболел

в возрасте 1 мес. – д-з: острый пиелонефрит. В дальнейшем до 3 лет рос и развивался без особенностей, далее до 7-8 раз/год ОРВИ.

Фтизиатрической анамнез: контакт с больным туберкулезом не установлен, при этом семья и ближайшее окружение обследованы. В мать отказалась от вакцинации БЦЖ родильном доме, но вакцинация проведена в пол-ке в 2 мес., рубец 4 мм. Регулярная иммунодиагностика – постановка пробы Манту с 2 ТЕ РPD-Л выявила «вираж» (на фоне низкой чувствительности, появилось нарастание показателей).

Ребенок был направлен для обследования в специализированное учреждение. При проведении компьютерной томографии органов грудной клетки патологии не выявлено. Постановка пробы с АТР положительная. В проведенном посеве мочи обнаружены МБТ от 20 до 100 колоний: с устойчивостью к S, H, R.

При поступлении в специализированный стационар, состояние расценено как среднетяжелое за счет умеренно выраженных симптомов интоксикации и субфебрильной температуры тела. Кожные покровы бледные, периорбитальный цианоз. В области голеностопного сустава левой ноги кольцевидная гранулема, которая сохраняется в течении последнего года.

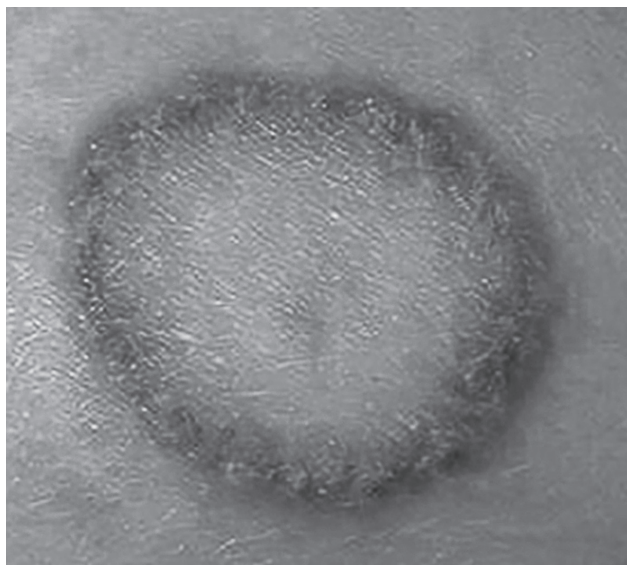


Рисунок 2. «Кольцевидная» гранулема ребенка 4 лет 1 мес. в области голеностопного сустава левой ноги.

Подкожно-жировая клетчатка слабо развита. Периферические лимфатические узлы пальпируются в VI группах до II-III размера, безболезненные, мягкоэластической консистенции, не спаянные с окружающей тканью.

Поясничная область – не изменена. Симптом поколачивания – отрицательный с обеих сторон. Область почек при пальпации – безболезненна.

При лабораторном обследовании выявлено снижение гемоглобина в крови. В общем анализе мочи, анализе мочи по Нечипоренко – патология не выявлена. Проконсультирован неврологом – ночной энурез 1 раз в неделю. На УЗИ почек – без эхо-признаков структурных изменений на момент осмотра нет. Экскреторная урография – Деструктивных изменений чашечно-лоханочной системы не выявлено, обращает внимание гипотония мочевыводящих путей.

Был выставлен клинический диагноз: Туберкулез почечной паренхимы. МБТ (+) в моче методом посева, с устойчивостью к S, H, R. Назначено лечение соответственно чувствительности МБТ. На фоне лечения симптомы интоксикации уменьшились через 4 мес. от начала противотуберкулезного лечения, появился аппетит, прибавил в весе 1300 г. (14 кг при поступлении – 15,300 при выписке). На фоне постановки туберкулиновых проб отмечается возобновление элементов кольцевидной гранулемы по внутренней поверхности левого голеностопного сустава.

Через 122 дней от начала лечения ребенок выписан для продолжения лечения в условиях специализированного урологического отделения туберкулезного санатория.

Целью данной демонстрации явилась необходимость напомнить врачам – педиатрам о необходимости более серьезного отношения к иммунодиагностике и при отсутствии изменений при проведении компьютерной томографии органов грудной, проводить полное дообследование для выявления очага туберкулезного поражения. Необходимо помнить, что наиболее достоверным и единственно этиологически верным методом диагностики специфического поражения почек у детей и подростков остается обнаружение МБТ в моче. Все остальные методы обследования говорят о стадии процесса, нежели о его этиологии [4].

Литература

1. Сведения о заболевании активным туберкулезом Форма № 8. (Приказ Росстата от 28.01.2009 №2(ред. От20.01.2017) «Об утверждении статистического инструментария для организации Минздравсоцразвития России федерального статистического наблюдения в сфере здравоохранения».
2. Григорьева О.П., Савенкова Н.Д., Лозовская М.Э. Особенности течения заболеваний почек у детей, инфицированных микобактериями туберкулеза. Педиатр. 2013, т.IV, №2.
3. Григорьева О.П., Савенкова Н.Д., Лозовская М.Э. Патология почек у детей с туберкулезной инфекцией (обзор литературы). Нефрология. 2013, том17, №6.
4. Туберкулез органов дыхания у детей и подростков: руководство для врачей /под ред. А.Э. Эргешова, Е.С. Овсянкиной, М.Ф. Губкиной. М.:ООО «Мир-рея и Ко», 2019. 524 с. ISBN 978-5-9907563-3-5.

CZU: 616-036.865:616.233

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.49>

ALGORITM DE IMPLEMENTARE A CLASIFICĂRII INTERNAȚIONALE A FUNCȚIONĂRII, DIZABILITĂȚII ȘI SĂNĂTĂȚII LA PACIENT CU BRONHOPNEUMOPATIE CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ: CAZ CLINIC

Diana CONDRĂȚCHI

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

e-mail: diana.condratchi@gmail.com

Rezumat

În articol se previntă cazul clinic a pacientului cu bronhopneumopatie cronică obstructivă (BPOC) reflectat prin prisma abordării biopsihosociale cu ajutorul a 2 clasificări: Clasificarea Internațională a Maladiilor (CIM-10) și Clasificării Internaționale a Funcționării, Dizabilității și Sănătății (CIF), fapt care oferă formularea unui diagnostic complet, multilateral [4] care ar fuziona măsurile necesare al asistenței medicale cu cele de protecție socială. Astfel, va fi posibilă integrarea informației despre starea de sănătate a pacientului, cu cea despre dinamica bolii din perspectivă biologică, socială și personală.

Cuvinte cheie: BPOC, CIF, coduri CIF, abordare biopsihosocială.

Summary. Implementation algorithm of the International Classification of Functioning, Disability and Health in a patient with chronic obstructive pulmonary disease: clinical case

The article presents the clinical case of the patient with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) reflected through the biopsychosocial approach with the help of 2 classifications: the International Classification of Diseases (ICD-10) and the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF), a fact that offers the formulation of a complete, comprehensive [4] diagnosis that would merge the necessary measures of medical assistance with those of social protection. Thus, it will be possible to integrate information about the patient's state of health with that about the dynamics of the disease from a biological, social and personal perspective.

Keywords: COPD, CIF, CIF codes, biopsychosocial approach.

Реферат. Алгоритм имплементации Международной классификации функционирования, инвалидности и здоровья у больного хронической обструктивной болезнью легких: клинический случай.

В статье представлен клинический случай больного хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), отраженный с помощью биопсихосоциального подхода с помощью двух классификаций: Международной классификации болезней (МКБ-10) и Международной классификации функционирования, инвалидности и здоровья (МКФ), что позволяет сформулировать полный, комплексный диагноз [4], объединяющий необходимые меры медицинской помощи с мерами социальной защиты. Таким образом, станет возможным интегрировать информацию о состоянии здоровья пациента с информацией о динамике заболевания с биологической, социальной и личностной точки зрения.

Ключевые слова: ХОБЛ, МКФ, коды МКФ, биопсихосоциальный подход.

Scopul lucrării: prezentarea cazului clinic a pacientului cu ronhopneumopatie cronică obstructivă (BPOC) reflectat prin prisma abordării biopsihosociale cu ajutorul a 2 clasificări: Clasificarea Internațională a Maladiilor (CIM-10) [1] și Clasificării Internaționale a Funcționării, Dizabilității și Sănătății (CIF) [6].

Material și metode: în descrierea cazului clinic s-au utilizat metodele clinice, paraclinice, instrumentale și de laborator de evaluare a pacientului cu BPOC. Totodată, utilizate categoriilor CIF sub formă de coduri numerice, în care literele - b, s, d, e, sunt utilizate pentru a desemna funcțiile (b) și structurile organismului (s), activitate și participare (d) și factorii de mediu (e).

Caz clinic.

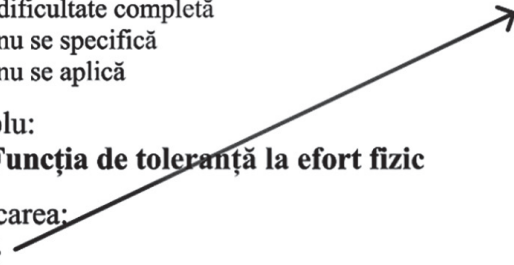
Pacient, în vârstă de 56 de ani, prezintă acuze de dispnee de cel mai mic efort, astenie marcantă, tuse cronică cu expectorații sero-mucoase (15-25 ml/zi), indispoziție (nu crede în succesul tratamentului), lăbilitate emoțională, în timpul culegerii anamnezei periodic plânge. Solicită repetarea întrebărilor, deoarece “greu le înțelege”.

Anamneza.

Fumător curent (fumează mai mult de 40 ani, câte un pachet pe zi). Știut la medicul de familie cu bronșită cronică, periodic cu internări în spitalul raional cu pneumonii și exacerbări de bronșită. Diagnosticul de BPOC niciodată nu a fost stabilit, tratament de fond

Diagnostic de reabilitare în categorii	Tehnologia de reabilitare
b440 Funcția respiratorie	xxx.0 nu se constată dificultăți 0-4% xxx.1 dificultate redusă 5-24% xxx.2 dificultate moderată 25-49% xxx.3 dificultate severă 50-95% xxx.4 dificultate completă 96-100% xxx.8 nu se specifică xxx.9 nu se aplică Exemplu: b440 Funcția respiratorie Codificarea: b440.3  b440.3 Valorile parametrilor spirometrici inițiale și în dinamică se încadrează în obstrucție foarte severă a căilor respiratorii. Dinamica parametrilor spirometrici la internare: FVC = 35%; VEMS = 18%; PEF = 10%, Indecele Tiffeneau = 42,1%; La externare: FVC = 32,9%; VEMS = 22,2%; PEF = 15,5%, Tiffeneau = 54,4%

Categoria CIF „funcția respiratorie” este codată b440. Disfuncțiile b440 sunt apreciate prin principalele parametri ale spirometriei - FVC, VEMS, PEF, Indecele Tiffeneau. Indecele Tiffeneau, precum și VEMS, reprezintă indicatori cheie în diagnosticul și evaluarea severității BPOC. La pacienții cu BPOC, acești parametri sunt adesea scăzuți, indicând prezența obstrucției la nivelul căilor respiratorii. Să vedem cum acest indicator poate afecta diferite categorii de viață. Capacitatea de autodeservire reprezintă fundamentul independenței oricărui pacient, iar pentru multe persoane cu BPOC, deteriorarea acestei abilități poate fi o problemă majoră. O scădere a parametrilor FVC, VEMS, PEF, Indicelui Tiffeneau, relatează despre severitatea obstrucției căilor respiratorii, fapt care poate face realizarea sarcinilor simple, precum îmbrăcarea sau mâncatul, obositoare și dificile.

Diagnostic de reabilitare în categorii	Tehnologia de reabilitare
b455 Funcția de toleranță la efort fizic	xxx.0 nu se constată dificultăți 0-4% xxx.1 dificultate redusă 5-24% xxx.2 dificultate moderată 25-49% xxx.3 dificultate severă 50-95% xxx.4 dificultate completă 96-100% xxx.8 nu se specifică xxx.9 nu se aplică Exemplu: b455 Funcția de toleranță la efort fizic Codificarea: b455.4  Distanța parcursă timp de 6 minute a constituit 125 m, ce reprezintă 24% din distanța prezisă; în timpul testului pacientul se oprea, la minutul 4:45 testul a fost oprit pe motiv de dispnee avansată, vertij. Valoarea de 24% din prezis orientează spre alterarea foarte severă a funcției de toleranță la efort fizic - b455.4 Pacientul necesită selecția mijloacelor tehnice de reabilitare: plimbător sau alte mijloace.

La acest pacient au fost identificate limitări ai activității legate de mers, deplasare. Categoria CIF care codifică „funcția de toleranță la efort fizic” este notată prin b455. Alterarea funcției de toleranță la efort fizic a fost stabilită prin măsurarea distanței parcurse în 6 minute și calcularea % din prezis. Considerând starea gravă a pacientului la internare în staționar, necesitatea în suport de oxigen, testul de 6 minute la internare nu a fost realizat.

Diagnostic de reabilitare în categorii	Tehnologia de reabilitare								
s410 Structura sistemului cardio-vascular	xxx.0	nu se constată dificultăți	0-4%						
	xxx.1	dificultate redusă	5-24%						
	xxx.2	dificultate moderată	25-49%						
	xxx.3	dificultate severă	50-95%						
	xxx.4	dificultate completă	96-100%						
	xxx.8	nu se specifică							
	xxx.9	nu se aplică							
	<table><tr><th>Primul calificator Dimensiunea afectării</th><th>Al II-a calificator Natura afectării</th><th>Al III-a calificator Localizarea afectării</th></tr><tr><td>0 NU se constată afectări 1 Afectare UȘOARĂ 2 Afectare MODERATĂ 3 Afectare SEVERĂ 4 Afectare COMPLETĂ 8 nu se specifică 9 nu se aplică</td><td>0 nu sunt modificări structurale 1 absență completă 2 absență parțială 3 parte suplimentară 4 dimensiuni aberante 5 discontinuitate 6 poziție deviantă 7 schimbări calitative în structură, inclusiv acumulare de lichid 8 nu se specifică 9 nu se aplică</td><td>0 - în mai mult de o zonă 1 - dreapta 2 - stânga 3 - bilateral 4 - frontal 5 - posterior 6 - proximal 7 - distal 8 - nu este specificat 9 - nu se aplică</td></tr></table>			Primul calificator Dimensiunea afectării	Al II-a calificator Natura afectării	Al III-a calificator Localizarea afectării	0 NU se constată afectări 1 Afectare UȘOARĂ 2 Afectare MODERATĂ 3 Afectare SEVERĂ 4 Afectare COMPLETĂ 8 nu se specifică 9 nu se aplică	0 nu sunt modificări structurale 1 absență completă 2 absență parțială 3 parte suplimentară 4 dimensiuni aberante 5 discontinuitate 6 poziție deviantă 7 schimbări calitative în structură, inclusiv acumulare de lichid 8 nu se specifică 9 nu se aplică	0 - în mai mult de o zonă 1 - dreapta 2 - stânga 3 - bilateral 4 - frontal 5 - posterior 6 - proximal 7 - distal 8 - nu este specificat 9 - nu se aplică
	Primul calificator Dimensiunea afectării	Al II-a calificator Natura afectării	Al III-a calificator Localizarea afectării						
	0 NU se constată afectări 1 Afectare UȘOARĂ 2 Afectare MODERATĂ 3 Afectare SEVERĂ 4 Afectare COMPLETĂ 8 nu se specifică 9 nu se aplică	0 nu sunt modificări structurale 1 absență completă 2 absență parțială 3 parte suplimentară 4 dimensiuni aberante 5 discontinuitate 6 poziție deviantă 7 schimbări calitative în structură, inclusiv acumulare de lichid 8 nu se specifică 9 nu se aplică	0 - în mai mult de o zonă 1 - dreapta 2 - stânga 3 - bilateral 4 - frontal 5 - posterior 6 - proximal 7 - distal 8 - nu este specificat 9 - nu se aplică						
Exemplu: s410 Structura sistemului cardiovascular Codificarea: s4101.249 Dimensiunea afectării Natura afectării Localizarea afectării									

Aprecierea gradului de limitare a structurilor corpului.

La pacient traseul ECG decelează tahicardie (FCC=107/min), fapt care poate fi explicat prin supradozaj de β_2 -blocante de scurtă durată (Salbutamol), situație frecvent întâlnită la pacienți “naivi” cu BPOC, care niciodată nu au urmat tratament de fond și mai mult ca atât ODL, atunci, când ea are indicații absolute, ca și cazul pacientului prezentat în exemplu. Există trei factori determinanți pentru evaluarea disfuncțiilor în structurile organismului:

- prima determinantă — severitatea dereglărilor;
- a 2-a determinantă — caracterul dereglărilor;
- a 3-a determinantă — localizarea dereglărilor.

În cazul pacientului la Eco cordului au fost apreciați următorii parametri: majorată presiunea sistolică în AP = 42 mmHg; și redusă fracția de ejeție a VS = 58%.

Prima determinantă (numărul 2) arată că acest pacient are tulburări moderate la nivel de artere; a 2-a determinantă (numărul 4) - relatează despre o deviere de la normă; iar a 3-a determinantă (numărul 9) este bifată ca și neaplicabilă, deoarece în cazul dat nu putem specifica localizarea dereglării. Astfel de abordare este esențială pentru evaluarea în dinamică a parametrilor funcționali, evaluarea eficacității procesului de reabilitare, etc.

Diagnostic de reabilitare în categorii	Tehnologia de reabilitare							
s430 Structura sistemului respirator	xxx.0	nu se constată dificultăți	0-4%					
	xxx.1	dificultate redusă	5-24%					
	xxx.2	dificultate moderată	25-49%					
	xxx.3	dificultate severă	50-95%					
	xxx.4	dificultate completă	96-100%					
	xxx.8	nu se specifică						
	xxx.9	nu se aplică						
	<table><tr><th>Primul calificator Dimensiunea afectării</th><th>Al II-a calificator Natura afectării</th><th>Al III-a calificator Localizarea afectării</th></tr><tr><td>0 NU se constată afectări 1 Afectare UȘOARĂ 2 Afectare MODERATĂ 3 Afectare SEVERĂ 4 Afectare COMPLETĂ 8 nu se specifică 9 nu se aplică</td><td>0 nu sunt modificări structurale 1 absență completă 2 absență parțială 3 parte suplimentară 4 dimensiuni aberante 5 discontinuitate 6 poziție deviantă 7 schimbări calitative în structură, inclusiv acumulare de lichid 8 nu se specifică 9 nu se aplică</td><td>0 – în mai mult de o zonă 1 - dreapta 2 - stânga 3 - bilateral 4 - frontal 5 - posterior 6 - proximal 7 - distal 8 – nu este specificat 9 - nu se aplică</td></tr></table> Exemplu: s43010 Structura sistemului respirator Codificarea: s43010.373 Dimensiunea afectării Natura afectării Localizarea afectării			Primul calificator Dimensiunea afectării	Al II-a calificator Natura afectării	Al III-a calificator Localizarea afectării	0 NU se constată afectări 1 Afectare UȘOARĂ 2 Afectare MODERATĂ 3 Afectare SEVERĂ 4 Afectare COMPLETĂ 8 nu se specifică 9 nu se aplică	0 nu sunt modificări structurale 1 absență completă 2 absență parțială 3 parte suplimentară 4 dimensiuni aberante 5 discontinuitate 6 poziție deviantă 7 schimbări calitative în structură, inclusiv acumulare de lichid 8 nu se specifică 9 nu se aplică
Primul calificator Dimensiunea afectării	Al II-a calificator Natura afectării	Al III-a calificator Localizarea afectării						
0 NU se constată afectări 1 Afectare UȘOARĂ 2 Afectare MODERATĂ 3 Afectare SEVERĂ 4 Afectare COMPLETĂ 8 nu se specifică 9 nu se aplică	0 nu sunt modificări structurale 1 absență completă 2 absență parțială 3 parte suplimentară 4 dimensiuni aberante 5 discontinuitate 6 poziție deviantă 7 schimbări calitative în structură, inclusiv acumulare de lichid 8 nu se specifică 9 nu se aplică	0 – în mai mult de o zonă 1 - dreapta 2 - stânga 3 - bilateral 4 - frontal 5 - posterior 6 - proximal 7 - distal 8 – nu este specificat 9 - nu se aplică						
În cazul pacientului lezarea structurii sistemului respirator va fi determinată prin descrierea tabloului stetoacustic. Auscultativ s-a determinat “plămîn mut”, semn stetoacustic de obstrucție bronșică severă. Cuantificarea dereglărilor în Structura sistemului respirator este destul de expresivă în evaluarea pneumoniilor, care în cazul pacienților cu BPOC orientează despre exacerbare infecțioasă. De exemplu: în cazul pacientului X cu pneumonie comunitară, lob inferior pe dreapta, evoluție severă, cuantificarea dereglărilor structurii va arata astfel: s43011 (alveolele).3 (probleme severe). 7 (modificări calitative ale structurii).1 (pe dreapta).7 (distal) = s43011.3717.								

Diagnostic de reabilitare în categorii	Tehnologia de reabilitare
d230 Realizarea programului zilnic obișnuit	xxx.0 nu se constată dificultăți0-4% xxx.1 dificultate redusă5-24% xxx.2 dificultate moderată25-49% xxx.3 dificultate severă50-95% xxx.4 dificultate completă96-100% xxx.8 nu se specifică xxx.9 nu se aplică Exemplu: d230.43 Realizarea programului zilnic obișnuit Codificarea: d230.44 (la internare) → d230.43(la externare) Calificatorul de performanță (primul calificator) ↓ d230. 4 Calificatorul de capacitate (fără ajutor) (al doilea calificator) ↓ 3 La internare scorul CAT la pacient a fost 40 (scor maximal), la externare e 38.

Dereglarea funcției de realizare a programului zilnic obișnuit a fost cuantificată cu ajutorul Testului de evaluare BPOC (COPD Assessment Test, CAT™) – test utilizat cu ușurință pentru monitorizarea și evaluarea de rutină a calității vieții și impactului BPOC pe pacient. Așa cum dispneea nu este unicul simptom care alterează calitatea vieții pacienților cu BPOC, astfel, sunt recomandate chestionare multidimensionale. CAT™ este un chestionar cu 8 itemi care evaluează starea de sănătate a pacienților cu BPOC, inclusiv: limitarea privind desfășurarea activităților de acasă; încrederea de a pleca de acasă din cauza BPOC; dispneea; calitatea somnului, etc. [3] Dificultatea activităților se codifică cu doi calificatori: calificatorul de *performanță*, care ocupă prima poziție după punct, și calificatorul de *capacitate*, care ocupă a doua poziție după punct. Calificatorul de performanță descrie ce face un individ în mediul său curent, cum se “implică într-o situație de viață” sau “experiența trăită”. Calificatorul de capacitate descrie capacitatea unui individ de a executa o sarcină sau o acțiune. Acest concept descrie nivelul de funcționare cel mai ridicat pe care o persoană îl poate atinge probabil, la un moment dat. La pacient calificatorul de performanță a fost 4, dificultate completă. Calificatorul de capacitate a rămas tot 4, capacitatea pacientului de a manifesta cel mai ridicat nivel de funcționare a rămas la nivelul dificultății complete - pacientul a menționat că este foarte limitat în privința activităților desfășurate acasă, nu are deloc energie, nu are deloc încredere să plece de acasă din cauza bolii pulmonare, când urcă un deal sau o scară de la un etaj la altul, gâfâie foarte mult.

Diagnostic de reabilitare în categorii	Tehnologia de reabilitare																					
d240 Depășirea stresului și altor solicitări de ordin psihologic	<table><tr><td>xxx.0</td><td>nu se constată dificultăți</td><td>0-4%</td></tr><tr><td>xxx.1</td><td>dificultate redusă</td><td>5-24%</td></tr><tr><td>xxx.2</td><td>dificultate moderată</td><td>25-49%</td></tr><tr><td>xxx.3</td><td>dificultate severă</td><td>50-95%</td></tr><tr><td>xxx.4</td><td>dificultate completă</td><td>96-100%</td></tr><tr><td>xxx.8</td><td>nu se specifică</td><td></td></tr><tr><td>xxx.9</td><td>nu se aplică</td><td></td></tr></table> Exemplu: d240 Depășirea stresului și altor solicitări de ordin psihologic Codificarea: d240.33 (la internare) —————→ d240.33 (la externare) Scor pentru anxietate (scala HADS) = 9 (anxietate clinică); scor pentru depresie (scala HADS) = 8 (scor pozitiv pentru depresie).	xxx.0	nu se constată dificultăți	0-4%	xxx.1	dificultate redusă	5-24%	xxx.2	dificultate moderată	25-49%	xxx.3	dificultate severă	50-95%	xxx.4	dificultate completă	96-100%	xxx.8	nu se specifică		xxx.9	nu se aplică	
xxx.0	nu se constată dificultăți	0-4%																				
xxx.1	dificultate redusă	5-24%																				
xxx.2	dificultate moderată	25-49%																				
xxx.3	dificultate severă	50-95%																				
xxx.4	dificultate completă	96-100%																				
xxx.8	nu se specifică																					
xxx.9	nu se aplică																					

BPOC este o boală pluri-simptomatică, compusă din mai multe elemente simptomatice printre care și depresie, anxietate, insomnie, toate la fel necesită tratamente bazate pe simptome. Depresia, reprezintă unul din factorii principali care corelează direct cu aderența la tratament. Reabilitarea pulmonară are impact pozitiv pe reducerea simptomelor de anxietate și depresie. Terapia stărilor anxios-depresive poate reduce simptomele, precum și îmbunătăți funcția pulmonară, dispneea, capacitatea de efort și oboseala la persoanele cu BPOC și probleme psihologice [5]. Evaluarea categoriei „funcția de depășire a stresului și altor solicitări de ordin psihologic”, care este notat cu codul d240, a fost cuantificată cu utilizarea Scalei Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Codificarea d240.3 relatează despre probleme severe în depășirea stresului și altor solicitări de ordin psihologic. Măsurând dificultatea funcției de depășire a stresului și altor solicitări de ordin psihologic calificatorul de performanță a fost 3, iar Calificatorul de capacitate este 3, capacitatea pacientului de a face față și de a depăși stresul este la nivelul dificultății severe.

Diagnostic de reabilitare în categorii	Tehnologia de reabilitare		
d5702	xxx.0	nu se constată dificultăți	0-4%
	xxx.1	dificultate redusă	5-24%
	xxx.2	dificultate moderată	25-49%
	xxx.3	dificultate severă	50-95%
	xxx.4	dificultate completă	96-100%
	xxx.8	nu se specifică	
	xxx.9	nu se aplică	
	Exemplu:		
d5702 Menținerea propriei sănătăți			
Codificarea:			
d5702.23			
d5702. 2 3 Calificatorul de performanță (primul calificator) Calificatorul de capacitate (fără ajutor) (al doilea calificator)			
MMSE = 11 (tulburări cognitive moderate).			

Dificultatea activității “Menținerea propriei sănătăți” a fost apreciată cu ajutorul scalei MMSE (Mini-Mental State Examination). Pacientul a realizat corect sarcinile din itemii “orientare”, “înregistrare/ memorare”, “limbaj”, “vizuo-spațial”, cu toate acestea, a întâmpinat dificultăți la sarcinile “atenție și calcul” și “reamintire”. Scorul total în urma aplicării testului a fost 11. La pacient calificatorul de performanță a fost 2, dificultăți moderate, însă calificatorul de capacitate a fost 3 - capacitatea pacientului de a manifesta cel mai ridicat nivel de menținere a propriei sănătăți a rămas la nivelul dificultăților severe.

Diagnostic de reabilitare în categorii	Tehnologia de reabilitare	
e 310 Familia și rudele apropiate	Factori de mediu Familia și rudele apropiate	
	Barierile/Obstacolele	Factori facilitatori
	xxx.0 nu sunt obstacole xxx.1 obstacol ușor xxx.2 obstacol moderat xxx.3 obstacol sever xxx.4 obstacol complet xxx.8 obstacol, nu se specifică xxx.9 nu se aplică	xxx+0 nu sunt facilitatori xxx+1 facilitator ușor xxx+2 facilitator moderat xxx+3 facilitator substanțial xxx+4 facilitator complet xxx+8 facilitator, nu se specifică xxx+9 nu se aplică
	Exemplu: e310 Familia și rudele apropiate	
	Codificarea: e310.3 → e310.3+3 e310.3 (cînd suportul familial nu este acoperit) e310.+3 (cînd suportul familial este acoperit)	
In cazul pacientului familia și rudele apropiate constituie și barieră și factor facilitator. Copiii pacientului locuiesc aparte, ce reprezintă barieră. Soția pacientului când este plecată la copii în Italia reprezintă obstacol sever e310.3. Pacientul este însoțit în permanență de soție, majoritatea activităților casnice în timpul zilei desfășoară ea. Copiii și nepoții vizitează pacientul extrem de rar. În situații când soția este revenită acasă, ea reprezintă un facilitator substanțial e310.+3.		
Diagnostic de reabilitare în categorii	Tehnologia de reabilitare	
e 110 Produse sau substanțe pentru consum personal Acest factor de mediu include hrana, băuturile și medicamentele.	Factori de mediu Produse sau substanțe pentru consum personal	
	Barierile/Obstacolele	Factori facilitatori
	xxx.0 nu sunt obstacole xxx.1 obstacol ușor xxx.2 obstacol moderat xxx.3 obstacol sever xxx.4 obstacol complet xxx.8 obstacol, nu se specifică xxx.9 nu se aplică	xxx+0 nu sunt facilitatori xxx+1 facilitator ușor xxx+2 facilitator moderat xxx+3 facilitator substanțial xxx+4 facilitator complet xxx+8 facilitator, nu se specifică xxx+9 nu se aplică
	Exemplu: e110 Produse sau substanțe pentru consum personal	
	Codificarea: e110.3 → e110.3+3 e110.3 (cînd suportul familial nu este acoperit) e110.+3 (cînd suportul familial este acoperit)	
Procurarea și prepararea hranei este o barieră severă pentru pacient, acest factor de mediu poate fi asigurat doar prin implicarea factorilor facilitatori - e110.+3.		

Diagnostic de reabilitare în categorii	Tehnologia de reabilitare	
e 1151 Produse și tehnologii pentru uz personal în viața cotidiană Acest factor de mediu include echipament, produse și tehnologii, adaptate sau proiectate special care ajută oamenii în viața cotidiană, de exemplu, dispozitive de stimulare funcțională care controlează ritmul cardiac și respirator). În cazul pacientului ne referim la concentrator de oxigen, pentru care pacientul are indicații timp îndelungat.	Factori de mediu Produse și tehnologii pentru uz personal în viața cotidiană	
	Barierele/Obstacolele	Factori facilitatori
	xxx.0 nu sunt obstacole	xxx+0 nu sunt facilitatori
	xxx.1 obstacol ușor	xxx+1 facilitator ușor
	xxx.2 obstacol moderat	xxx+2 facilitator moderat
xxx.3 obstacol sever	xxx+3 facilitator substanțial	
xxx.4 obstacol complet	xxx+4 facilitator complet	
xxx.8 obstacol, nu se specifică	xxx+8 facilitator, nu se specifică	
xxx.9 nu se aplică	xxx+9 nu se aplică	
Exemplu: e1151 Produse și tehnologii pentru uz personal în viața cotidiană Codificarea: e1151.4 → e1151.+3 e1151.4 (ODL nu este acoperită) e1151.+3 (cînd ODL este acoperită)		
Utilizarea concentratorului de oxigen reprezintă o barieră completă, din cauza lipsei accesului la astfel de serviciu - e110.4.		

Concluzie.

Pentru medicii practicieni, unul dintre criteriile principale de utilizare a CIF este capacitatea clasificării de a formula un diagnostic complet, care ar fuziona măsurile necesare al asistenței medicale cu cele de protecție socială. Astfel, va fi posibilă integrarea informației despre starea de sănătate a pacientului, cu cea despre dinamica bolii din perspectivă biologică, socială și personală. Totodată, CIF servește drept instrument statistic de colectare de date și informații (de exemplu, pentru studii populaționale și de monitorizare epidemiologică); instrument de cercetare pentru evaluarea rezultatelor intervențiilor, calității vieții sau factorilor de mediu; inclusiv un instrument clinic pentru evaluarea necesităților, compararea opțiunilor terapeutice, evaluarea rezultatelor intervențiilor medicale și a reabilitării; este un instrument de politici socială pentru planificarea măsurilor de protecție socială, a sistemelor de compensare și de implementare a acestora; un instrument de studii pentru elaborarea curriculumului, advocacy și activități publice.

Bibliografie.

1. Bronhopneumopatia obstructivă cronică. Protocol Clinic Național (PCN-18) <https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2021/02/PCN-18-BPOC.pdf>
2. Corlateanu A. et al. *BODE index in different phenotypes of COPD*. In: *ERS International Congress 2018 abstracts*. European Respiratory Journal. Vol. 50, supplement 61. September 9-13, 2017, Milan, Italy, abstract number 3949. ISSN 0903-1936.
3. Corlateanu A. *Evaluarea calității de viața cu COPD assessment test la pacienții BPCO*. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2012, 4 (36), p. 119-121. ISSN 1857-0011.
4. Corlateanu A., Siafakas N., Botnaru V. *Defining COPD: From Simplistic Approach to Multilateral Assessment of COPD*. In: *Current Respiratory Care Reports*. 2012, vol. 1, nr. 3, pp. 177-182. ISSN 2199-2428.
5. Farver-Vestergaard I., Jacobsen D., Zachariae R. *Efficacy of psychosocial interventions on psychological and physical health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis*. *Psychother Psychosom* 2015; 84(1): 37-50.).
6. World Health Organization. *International Classification of Functioning, Disability and Health: ICF*. – Geneva: WHO, 2001. – P. 3-29

CZU: 616.24-053.2-07

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.50>

APECTAREA PULMONARĂ POST-COVID19 LA COPILUL SUGAR

Corina CONICA¹, medic rezident pediater, doctorand,**Rodica SELEVESTRU**^{1,2}, dr. în șt. med., conf. univ.,**Svetlana ȘCIUCA**^{1,2}, dr. hab. în șt. med., prof. univ., membru cor. AȘM,¹Clinica Pneumologie, Departamentul Pediatrie, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie

„Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

²IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova*e-mail: svetlana.sciuca@usmf.md*

Rezumat.

Infecția COVID-19 afectează orice vârstă și sex. În rândul populației pediatrice cei mai vulnerabili sunt copii până la 3-5 ani. În special sunt afectați sugarii, aceștea prezintă cele mai multe complicații în urma afectării pulmonare post-COVID19. În articol este prezentat cazul unui copil sugar care a suportat infecția cu virusul SARS-CoV-2 în formă gravă. Cu ajutorul investigațiilor imagistice de înaltă precizie, cum este Tomografia computerizată, a fost posibil să detectăm modificările bronhopulmonare apărute după suportarea infecției.

Cuvinte cheie: Covid-19, imagistica, copii.

Summary. Post-COVID-19 pulmonary damage in infants.

COVID-19 infection affects any age and gender. Among the pediatric population, the most vulnerable are children up to 3-5 years old. Infants are especially affected, they present the most complications following post-COVID19 lung damage. The article presents the case of an infant who suffered severe SARS-CoV-2 infection. With the help of high-precision imaging investigations, such as Computed Tomography, it was possible to detect the bronchopulmonary changes that occurred after enduring the infection.

Keywords: Covid-19, imagistics, children.

Резюме. Легочные поражения пост-COVID-19 у младенцев.

Инфекция COVID-19 поражает людей любого возраста и пола. Среди педиатрического населения наиболее уязвимыми являются дети до 3-5 лет. Особенно страдают младенцы, у них возникает больше всего осложнений после повреждения легких после COVID-19. В статье представлен случай младенца, перенесшего тяжелую форму инфекции SARS-CoV-2. С помощью высокоточных визуализирующих исследований, таких как компьютерная томография, удалось обнаружить бронхолегочные изменения, возникшие после перенесения инфекции.

Ключевые слова: Covid-19, рентгенологические исследования, дети.

Introducere.

Pandemia COVID-19 a adus multe probleme de sănătate populației generale inclusiv celei pediatrice [4]. Virusul SARS-CoV-2 prezintă o afinitate sporită pentru sistemul respirator la copii, afectați în 18% din totalul cazurilor [2, 3]. Pentru evaluarea complicațiilor și sechelelor bronhopulmonare survenite după suportarea infecției COVID-19, metodele imagistice sunt de elecție. Standartul de aur în stabilirea consecințelor afectării pulmonare îi revine tomografiei computerizate (CT) [1,5].

Caz clinic.

Se prezintă un caz clinic al unei fete de 3 luni, care la vârsta de o lună a suportat infecția COVID-19 cu evoluție moderat spre gravă. Copilul se internează repetat în Clinica Pneumologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului din Chișinău, pentru evaluarea în

dinamică a modificărilor bronhopulmonare în urma suportării infecției COVID-19.

În luna martie 2021, la vârsta de o lună, copilul este internat în secție specializată COVID-19 IMC prin intermediul AMU, cu acuze la febră 38,8°C, dispnee, tiraj intercostal, acrocianoză, refuz la alimentație, somnolență. Parametrii vitali la internare: t-37,8°C, FCC-125b/min, FR-48 r/min, SpO2-96%. Din anamneză se consideră bolnav de 5 zile, cu febră, respirație dificilă, agitație. La examenul obiectiv se apreciază stare generală gravă cu semne de insuficiență respiratorie. Examinările de laborator atestă semne de acidoză respiratorie (pH-7,31, lactat majorat - 8,1mmol/l, HCO3 scăzut -21,9mmol/l); anemie (Hb-119g/l); leucocitoză cu devierea formulei spre stânga (leucocite 13,2·10⁹/L, nesegmentate 10%, segmentate 58%); transaminazele ficatului elevate (ALT - 78U/l AST - 135U/l); hiperpotasemie; corpi cetonicici în urină.

La radiografia cutiei toracice (fig.1) se observă volumul pulmonar obisnuit, desenul pulmonar intensificat, mediobazal bilateral se vizualizeaza infiltrația pneumonică, conturul mediastinului și diafragmului clar, timomegalie gradul II-III, sinusurile pleurale libere. ICT=0,58. *Concluzie:* Bronhopneumonie bilaterală. A fost spitalizată timp de 12 zile, a primit tratament conform PCN- 371 „Infecția COVID-19”. Evoluție cu dinamică pozitivă.

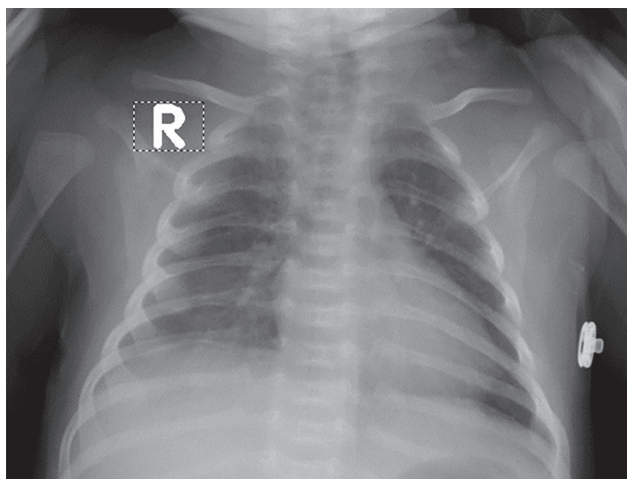


Figura 1. Radiografia cutiei toracice, 03 martie 2021

Pe data de 16 martie este internată primar în Clinica Pneumologie pentru aprecierea gradului de afectare pulmonară în urma suportării infecției COVID-19. Explorarea imagistică CT a cutiei toracice (fig 2) evidentiaza arii în hiperatenuare de tip consolidăție și de tip „sticlă mată”, subsegmentare, de configurație nedeterminată, localizată bilateral, pe dreapta în S2,S4,S8,S9 și pe stânga în S5, S8 textual relativ omogene, cu vizualizarea parțială a bronhogramei

aerice; câmpurile pulmonare transparente; desenul pulmonar accentuat moderat bilateral, bronhiile principale și segmentare sunt permeabile; hilii pulmonari nu sunt măriți; sinusurile costo-diafragmale libere; pleura prezintă foițe subțiri; cordul și vasele magistrale de aspect CT obișnuit; timusul plasat în regiunea mediastinului anterior, dimensiunile corespund vârstei, de configurație obișnuită, net conturat, omogen, cu densitatea nativă +65UH; formațiuni de volum în ambele câmpuri pulmonare și în proiecția mediastinului nu se determină. *Concluzie:* date sugestive pentru prezența infiltrației pneumonice în rezorbție incompletă, cu componenet atelectatic (caracteristic pentru consecințe a pneumoniei virale). Se recomandă control imagistic în dinamică.

Pe 30 aprilie se internează repetat în Clinica Pneumologie pentru evaluarea în dinamică a modificărilor bronhopulmonare. La CT pulmonar se atestă arii în hiperatenuare de tip consolidăție subsegmentare, de configurație liniară cu extindere subpleurală localizată în proiecția S6, S10 bilateral, cu vizualizarea parțială a bronhogramei aerice; desenul pulmonar accentuat moderat bilateral; traheea, bronhiilor principale și segmentare sunt permeabile; pleura prezintă foițe subțiri, fără colecții de lichid și îngroșări patologice; timusul plasat în regiunea mediastinului anterior, dimensiunile corespund vârstei, de configurație obișnuită, net conturat, omogen, cu densitatea nativă +60 UH, fără incluțiuni calcare sau lipidice. *Concluzie:* Date imagistice CT sugestive pentru prezența modificărilor pneumofibrotice minime bilateral (caracteristic pentru consecințe a pneumoniei virale). În comparație cu CT din 18.03.2021: dinamică evolutivă pozitivă.

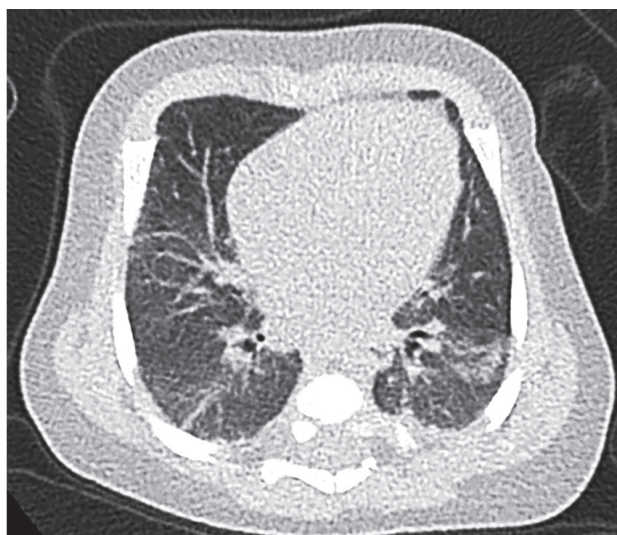
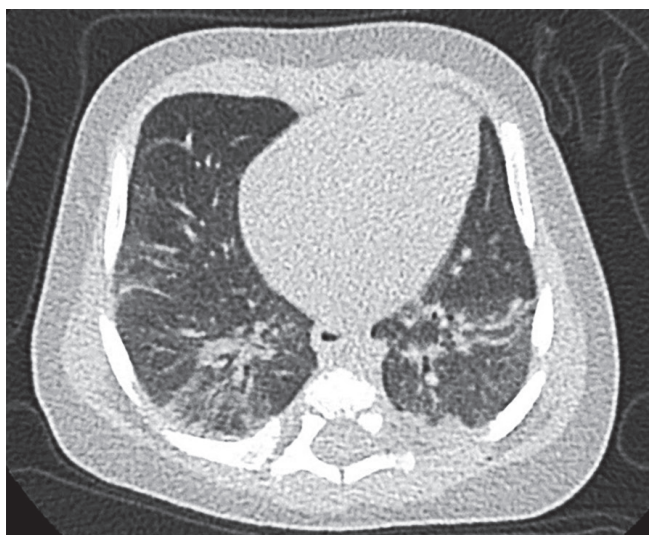


Figura 2. CT cutiei toracice, 18 martie 2021 (descriere în text).

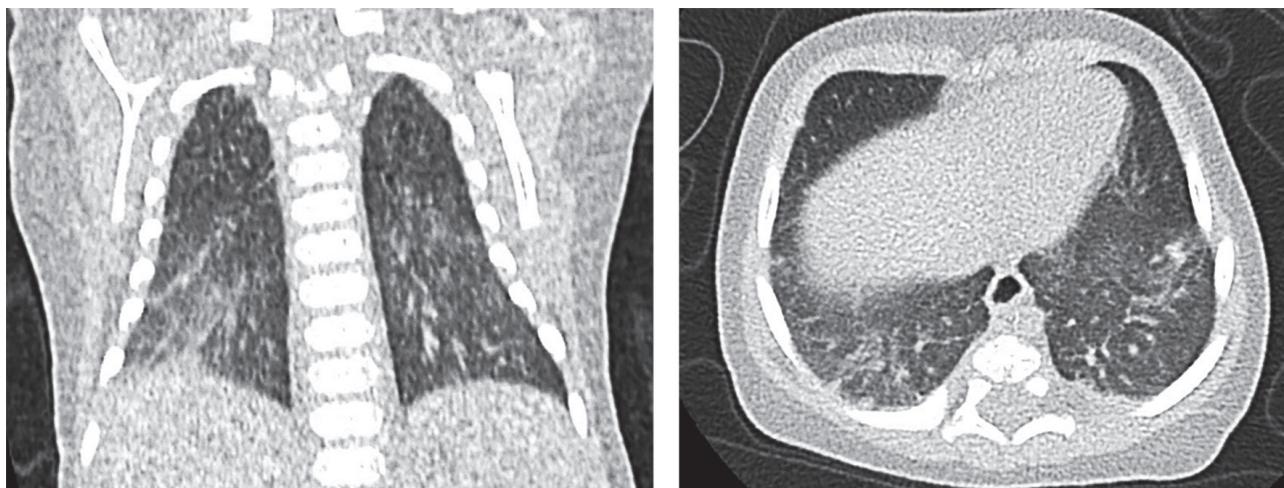


Figura 3. CT cutiei toracice, 30 aprilie 2021 (descriere în text)

Concluzii.

Copiii sugari prezintă o vulnerabilitate crescută de apariție a modificărilor bronhopulmonare post COVID-19. Cazul este sugestiv din punct de vedere clinic, accentuând legătura dintre forma, evoluția bolii și consecințele apărute în urma suportării infecției COVID-19. Modificările pulmonare cu aspect de sticlă mată și fibroză sunt sugestive pentru afectarea cu virusul SARS-CoV-2.

Bibliografie

1. Ademola S, Simon A, Oyeronke T et al *Pulmonary fibrosis in COVID-19 survivors: predictive factors and risk reduction strategies*. Pulmon Med. 2020. 5:1–10.
2. Centers for Disease Control and Prevention. *COVID-19 weekly cases and deaths per 100,000 population by age, race/ethnicity, and sex*. 2022. <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#demographicsovertime>. Accessed on March 26, 2023.
3. Conica C., Selevestru R., Macstutis A., Șciuca S. *Vârsta fragedă – predictor de risc pentru afectarea pulmonară la etapele post-COVID-19*. Concepte actuale în practica pediatrică sub redacția Ingrith Miron, Iași: Editura Gr.T. Popa, 2023 ISBN 978-606-544-899-5.
4. Giuseppe Fabio P., Cristiana Indolfi, Fabio Decimo et al. *COVID-19 Pneumonia in Children: From Etiology to Management*. Front. Pediatr., 14 December 2020 Sec. Pediatric Pulmonology.
5. Kumar J, Meena J, Yadav A, Yadav J. *Radiological Findings of COVID-19 in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis*. J Trop Pediatr. 2021 Jul 2;67(3):fmaa045.

CZU: 616.24-053.2+611-018.29

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.51>

HEMOSIDEROZA PULMONARĂ LA COPIL

Rodica SELEVESTRU^{1,2}, conf. univ., dr. în șt. med.,**Marina GUITU**¹, medic rezident pediatru,**Vergil PETROVICI**¹, dr. în șt. med., conf. univ.,**Svetlana ȘCIUCA**^{1,2}, dr. hab. în șt. med., prof. univ., membru cor. AȘM,¹Clinica Pneumologie, Departamentul Pediatrie, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
“Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova²IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chisinau, Republica Moldova*e-mail:svetlana.sciuca@usmf.md*

Rezumat.

Hemosideroza pulmonară idiopatică este o boală respiratorie rară, care debutează preponderent în copilărie, sub vârsta de 10 ani. La populația pediatrică poate fi manifestată doar prin anemie izolată cu deficit de fier, fără asocierea altor simptome, uneori cu diagnosticare tardivă. Este prezentat un caz clinic de hemosideroză pulmonară cu afectare metabolică, cu acumularea hemosiderinei în macrofagele alveolare și nivele sporite de feritină. Caracteristicile afectării pulmonare sunt evaluate imagistic prin CT pulmonară.

Cuvinte cheie: hemosideroză pulmonară idiopatică, copii.

Summary. Pulmonary hemosiderosis in a child

Idiopathic pulmonary hemosiderosis is a rare respiratory disease that often beginning before the age of 10 years. In the pediatric population, it can be manifested only by isolated iron deficiency anemia, without association of other symptoms, sometimes with late diagnosis. We will present a clinical case of pulmonary hemosiderosis with metabolic damage, characterized by the accumulation of hemosiderin in alveolar macrophages and increased levels of ferritin. The progression of lung dysfunction is evaluated imaging by lung CT.

Keywords: idiopathic pulmonary hemosiderosis, children.

Резюме. Легочный гемосидероз у ребенка.

Идиопатический гемосидероз легких — редкое респираторное заболевание, которое чаще всего начинается в детстве, в возрасте до 10 лет. В детской популяции он может проявляться только изолированной железодефицитной анемией, без ассоциации других симптомов, иногда при поздней диагностике. Приведем клинический случай легочного гемосидероза с метаболическим поражением, с накоплением гемосидерина в альвеолярных макрофагах и повышение уровня ферритина. Прогрессирование легочной дисфункции оценивают при помощи КТ легких.

Ключевые слова: идиопатический гемосидероз легких, дети.

Introducere.

Hemosideroza pulmonară idiopatică (HPI) este o boală respiratorie rară, cu potențial letal, care se caracterizează prin episoade repetate de hemoragie alveolară difuză. Aceste incidente de hemoragie pot avea caracter intermitent sau persistent și variază semnificativ ca cantitate de sânge. [1, 4, 5]. În literatura de specialitate la nivel mondial sunt raportate în jur de 500 de cazuri de HPI. Debutul HPI se poate produce la orice vârstă, dar majoritatea pacienților (80%) este prezentată de populația pediatrică, preponderent copii sub vârsta de 10 ani [3,4].

Incidența estimată a HPI la copii și adolescenți este de 0,24-1,23 cazuri la 1.000.000 populație, iar rata mortalității în HPI ajunge până la 50% [2,6].

HPI se întâlnește mai frecvent la fete, iar 1/4 dintre ele având auto-anticorpi pozitivi: anticorpi ANA în 20,3%, anticorpi ANCA în 17% cazuri, anti-dsD-

NA la 9,1%, FR – în 12%, anticorpi anti-mușchi neted la 23,2% copii și anticorpi celiaci - în 25,9% cazuri. Semnificația unei asocieri între HPI și prezența autoanticorpilor nu este definitivă, deoarece autoanticorpii indică mai degrabă o dereglare imună generală decât o cauzalitate. Dovezi limitate sugerează, că prezența anticorpilor ANA poate fi corelată cu un risc mai mare de recurențe malade și cu rezultate evolutive mai severe, complicații, prognostic rezervat [8].

Pentru prima dată HPI a fost descrisă de Virchow în 1864 [1], deși entitatea acestei maladii este cunoscută de mai multe secole. Cercetările în domeniul factorilor de risc și mecanismelor patogene ale HPI sunt în progres continuu, dar boala rămâne a fi o enigmă pentru medicii clinicieni. Actualmente, nu se știe cu certitudine dacă patogeniza HPI este similară la adulți și la copii. Mai mulți autori evidențiază unii factori de risc cu diverse grade de dovezi, cum ar fi

predispoziția ereditară, expunerea factorilor nocivi de mediu, interrelații imunologice imperfecte, reacții alergice. Primele 2 cauze menționate nu sunt pe deplin elucidate, fiind menționată o varietate de riscuri predispozante și factori de risc exogeni. Însă mecanismele imunologice ale HPI au mai multe dovezi științifice, cum ar fi prezența anomaliilor caracterizate cu depuneri de imunoglobuline pe membrana bazală alveolo-capilară a plămânilor, deficit concomitent de IgA, auto-anticorpi prezenți în 25 % cazuri, răspuns pozitiv la terapia imunosupresivă [5].

Cercetările patomorfologice în caz de hemoragie alveolară identifică eritrocite fagocitate de către macrofagele alveolare [1,2,5]. Patogenic în aceste circumstanțe hemoglobina este disociată în hem și globină, iar globina polipeptidică este catabolizată până la aminoacizi. Este cunoscut, că hemul liber este toxic și provoacă eliberarea de citokine proinflamatorii, precum și formarea speciilor reactive de oxigen cu declanșarea stersului oxidativ în țesutul pulmonar, care se intensifică și prin concentrații exagerate de fier liber cu provocare de leziuni oxidative și formare de radicali hidroxil. Macrofagele alveolare pot inhiba efectul toxic prin reutilizarea fierului pentru sinteza

enzimelor și componentelor intracelulare, ca de exemplu citocromul C, și înglobarea fierului în apoferitină, ulterior cu producere de feritină, principalul depozit intracelular de fier [5]. Feritina ulterior procesează fierul în depuneri hemosiderinice intracelulare, dar acest fier este indisponibil pentru sinteza hemoglobinei, iar epuizarea rezervelor de fier din organismul copilului se realizează în anemie fierodeficientă. Episoadele recurente de hemoragie alveolară pot provoca depuneri masive de fier în parenchimul pulmonar, cu deteriorarea celulară oxidativă, care ulterior evolutiv induce procese de fibroză pulmonară [5].

Tabloul clinic poate varia de la un debut acut cu hemoptizie și dispnee la o anemie simptomatică mai subtilă, care poate fi subestimată pentru diagnosticul de HPI. Semnificativ pentru diagnostic este hemoptizia, care este simptomul prezent la aproximativ 80% dintre pacienții cu hemosideroză. Hemoptizia poate să fie absentă, deoarece copilul poate înghiți sputa, astfel anemia ar putea fi un semn clinic și hemografic mai specific. La populația pediatrică poate fi anemie izolată cu deficit de fier, fără asocierea altor simptome, fiind o prezentare clinică mai rară la adulți [5, 6]. Rezultatele examenului fizic sunt nespecifice. Cele

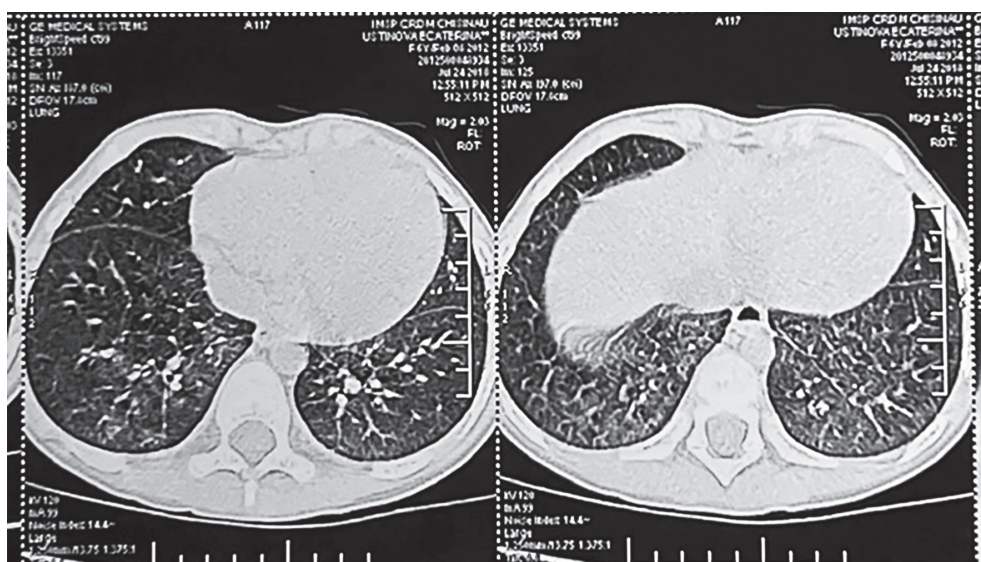


Figura 1. CT pulmonar CT pulmonar 08/09/2023. Modificări pulmonare și în țesut hepatic în cadrul hemosiderozei. Hipertensiune pulmonară de grad minim. Reversat pericardic minim.

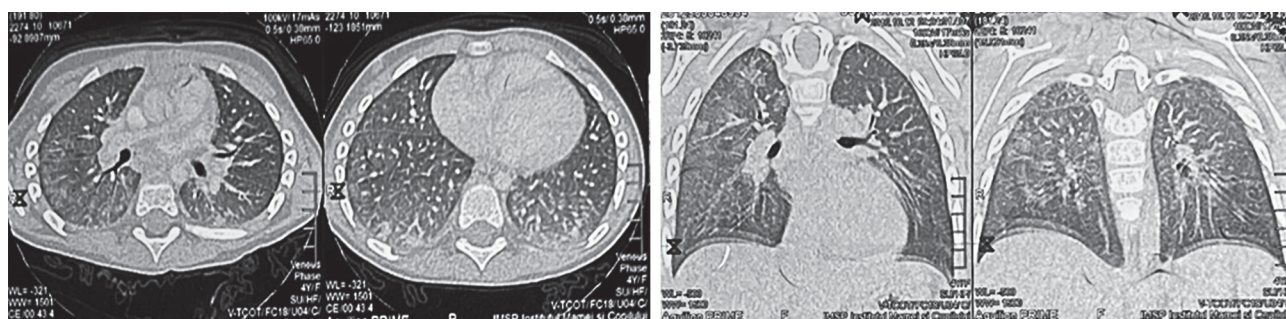


Figura 2. CT pulmonar 12/10/2016 (descriere în text)

mai frecvente simptome clinice includ hemoptizie, tuse, dispnee, febră și *wheezing*, iar din datele examenului obiectiv mai relevante sunt hepatomegalie și splenomegalie [4, 6].

Imagistica toracică de obicei evidențiază opacități perihilare bilaterale și mediobazal, iar în hemoragii masive poate implica toată aria pulmonară. Evaluarea bronhoscopică este esențială pentru a exclude alte cauze posibile de sângerare care mimează hemoragia alveolară difuză. Lavajul bronhoalveolar în cadrul HPI, la examinarea citologică se evidențiază macrofage încărcate cu hemosiderină. Semne de fibroză, aspect în „fagure de miere,” și depunere de hemosiderină de-a lungul septului interlobular este deseori prezent la pacienții cu hemoragie recurentă [7].

Scopul lucrării este prezentarea unui caz clinic al copilului cu hemosideroză pulmonară și aprecierea semnificației explorărilor imagistice pentru aprecierea modificărilor la nivel morfo-funcțional pulmonar.

Prezentăm cazul unui copil, fetiță de 11 ani, se internează pe 3 septembrie 2023, în secția RTI compartiment pediatrie, cu acuze la stare extrem de gravă condiționată de IR grad II-III, dependentă de O₂, dereglări de microcirculație, tegumentele de nuanță cianotică, fatigabilitate exprimată, inapetență, dispnee, tahipnee; parametrii vitali: FR - 50 r/min; FCC - 78 b/min; t-36.2°C; SpO₂-92%. Date antropometrice: Masa=36 kg. Talia=136 cm, IMC=19.5. Pe parcursul spitalizării face desaturări - 50-72-80%, necesită flux liber de O₂ pe mască, nu mentine constant SpO₂, dependentă de O₂. Ulterior transferată în secția Pneumologie cu parametrii vitali: Ps 78/min; T/a 100/55 mmHg, FR 50/min; SpO₂ - 92%. Prezintă concentrații foarte crescute ale Feritinei (4.09.23) - 2258.90 ng/ml (norma 7 - 84 · ng/ml), se efectuează CT pulmonar pentru aprecierea modificărilor la nivel de țesut pulmonar.

Anamneza vieții. Copil născut de la a IV-a sarcină, naștere la 39 săptămâni de gestație, cu masa corporală 3950gr. Sarcina a decurs fără complicații. Vaccinoprofilaxia conform Calendarului Național de Vaccinări.

Istoricul bolii. Copilul bolnav de la vârsta de 1 an, când a fost confirmat diagnosticul de anemie ereditară hemolitică neidentificată. Pe parcursul anilor cu internări frecvente pentru tratamentul de substituție și menținerea funcțiilor hematopoietice, transfuzie de masă eritrocitară.

În baza datelor clinice și paraclinice la copil în anul 2016 (vârsta de 4 ani) a fost stabilit diagnosticul de Hemosideroză pulmonară, confirmat prin explorări imagistice – la CT pulmonar este descris sindromul de sticlă mată (fig.1), iar bronhoscopia cu biopsia alveolară a confirmat prezența de sideroblaști în probele

bioptice. Feritina în ser în această perioadă era de 383 mmoli/l (valori de referință 20-200 mmoli/l).

Examenul obiectiv: starea generală la internare gravă. Copilul conștient, afebril. Țesutul adipos dezvoltat satisfactor. Tegumentele și mucoasele curate, fără icter.. Dispnee, tahipnee, tiraj intercostal. Cutia toracică simetrică, submatitate cu accent pe dreapta, stetoacustic în plămâni respirație aspră, diminuată bilateral bazal cu raluri crepitante multiple. Zgomote cardiace accentuate, limitele cordului mărite. Abdomenul moale, indolor la palpare. Ficatul și splina sub rebordul costal.

Diagnostic clinic.

Hemosideroză pulmonară. Pneumonie bilaterală forma complicată. IR gr.II-III. Anemie hemolitică în remisie. Imunodeficiență secundară. Infecție pulmonară mixtă (*Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus viridians*, *Mycoplasma hominis*). Insuficiența respiratorie cronică gr II-III. Cardiomiopatie secundară cu păstrarea funcției ventriculare stângi. Anomalie minoră de cord. Cordaj fals în cavitatea VS. IC CF I NYHA/Ross. Hipertensiune pulmonară secundară ușoară. Pericardită minoră.

Concluzie.

Prezentarea cazului a demonstrat importanța metodelor imagistice prin CT în diagnosticul precoce, aprecierea modificărilor la nivel de țesut pulmonar în cadrul hemosiderozei pulmonare în progresie.

Bibliografie.

1. Zizi I. *Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis in Children: A Case Report*. J Clin Med Img. 2023; V7(1): 1-3
2. Kahveci F, et all. *Fatal Invasive Aspergillosis in a Child with Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis*. Turk Arch Pediatr. 2023 Mar; 58(2):226-228. DOI: 10.5152/TurkArchPediatr.2023.22178
3. Fukushima K, et all. *Recurrence of idiopathic pulmonary hemosiderosis in adults with childhood onset: A case report and literature review*. Respir Investig. 2022 May; 60(3):438-442. doi.org/10.1016/j.resinv.2022.02.002.
4. Chan J. *Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis: The Great Hemolytic Anemia Mimicker*. Cureus. 2023 Jun 13;15(6):e40362.
5. Saha BK. *Idiopathic pulmonary hemosiderosis: A state of the art review*. Respir Med. 2021 Jan; 176:106234.
6. Zhang Y., Luo F., Wang N., Song Y., Tao Y. *Clinical characteristics and prognosis of idiopathic pulmonary hemosiderosis in pediatric patients*. Journal of International Medical Research. 2019;47(1):293-302.
7. Vijayasekaran D., et all. *Etiology of Hemoptysis in Children and Adolescents - Multicentric Retrospective Data (2012-2021)* Indian Pediatr. Vol. 60, April, 15, 2023.
8. Nathan, A. M. et all. *Approach to Pulmonary Haemorrhage in Children What Could it Be?* Ped. Resp. Crit. Care Med. 7(1):2-12,2023.

CZU: 618.177-089.888.11:[612.63:(618.311/319: 618.2-071.1)]

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.52>

SARCINĂ HETEROTOPICĂ SPONTANĂ

Ana MIȘINA¹, dr. hab. în șt. med.,Sergiu PUIU², dr. în șt. med.,Cristina DOBREVA¹, doctor obstetrician-ginecolog¹Secția ginecologie chirurgicală, IMSP Institutul Mamei și Copilului,²Cursul de Ultrasonografie, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie

„Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: anna_mishina@mail.ru

Rezumat.

Autorii au prezentat un caz documentat de sarcină heterotopică spontană (uterină în combinație cu o sarcină tubară întreruptă pe stânga). S-a efectuat o tubectomie laparoscopică. Sarcina uterină a progresat și s-a încheiat în timp odată cu nașterea unui copil sănătos prin căile de naștere naturale. Este prezentată o trecere în revistă a literaturii de specialitate cu privire la caracteristicile diagnosticului și tratamentului chirurgical al sarcinii heterotopice.

Cuvinte cheie: heterotopic, ectopic, sarcina.

Summary. Spontaneous heterotopic pregnancy.

The authors presented a documented case of spontaneous heterotopic pregnancy (uterine in combination with ruptured left tubal pregnancy). A laparoscopic tubectomy was performed. The uterine pregnancy progressed and finalized in time with the birth of a healthy child through the natural genital tract. A review of the literature on the diagnostic features and surgical treatment of heterotopic pregnancy is presented.

Keywords: heterotopic, ectopic, pregnancy.

Резюме. Спонтанная гетеротопическая беременность.

Авторами представлен документированный случай спонтанной гетеротопической беременности (маточная в сочетании с нарушенной трубной беременностью слева). Выполнена лапароскопическая тубэктомия. Маточная беременность прогрессировала и завершилась в срок рождением здорового ребенка через естественные половые пути. Представлен обзор литературы по особенностям диагностики и хирургического лечения гетеротопической беременности.

Ключевые слова: гетеротопическая, эктопическая, беременность.

Introducere.

Sarcina heterotopică (SH) este un fenomen destul de rar și este definit ca apariția simultană a două sarcini în locuri diferite de implantare, iar cel mai des în cazul SH se observă varianta de combinație a sarcinii intrauterine și ectopice [1-3]. Frecvența estimată a SH în timpul concepției naturale (SH spontană) este de 1/30.000 de sarcini, dar datorită introducerii pe scară largă a tehnologiilor de reproducere asistată (TRA), incidența SH a crescut semnificativ și este de 1/3.900 [4, 5]. Diagnosticul SH prezintă adesea anumite dificultăți, care potențial poate fi asociată cu întreruperea sarcinii uterine [3, 4, 6, 7].

SH spontană este extrem de rară și este descrisă în literatura engleză ca cazuri clinice separate [1, 2, 4, 5, 7-16]. Oancea M. și coaut. (2020), în baza unui reviu sistemic a literaturii de specialitate, au constatat că, din 2008 până în 2020, în literatura anglo-saxonă au fost descrise 18 cazuri de SH spontană [6]. Având în vedere raritatea SH spontane, prezentăm propria

noastră observație clinică, precum și o revizuire narativă a literaturii străine pe această problemă.

Descrierea cazului clinic

Pacienta V.A. (G1P0), 24 ani a fost spitalizată în secția ginecologie chirurgicală al IMSP IMC cu sarcină heterotopă spontană. La internare acuză dureri moderate în regiunea hipogastrică din stânga care au apărut timp de o săptămână și eliminări sangvinolente din vagin. Mai mult ca atât, pacienta constată amenoree timp de 9 săptămâni.

La examenul USG (Fig. 1): în cavitatea uterină vizibil un sac gestațional, embrion ce corespunde 9 săptămâni și 1 zi amenoree cu anatomie normală pentru vârsta respectivă, cu mișcările cordului fetal 189 bpm, ritmice. Aria placentară – localizare posterioară, grosime 8.95 mm.

De asemenea în proiecția anexelor pe stânga vizibilă o formațiune eterogenă bine delimitată cu ecogenitate ușor crescută cca 50.5x30.5x30.8 mm, volum 24.8 cm³, cu flux Doppler color moderat, preponde-

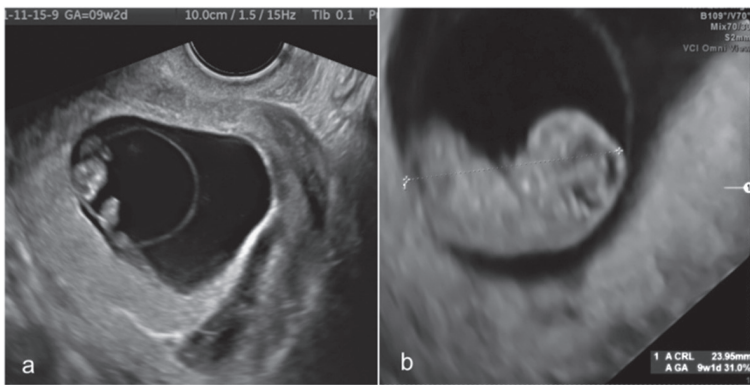


Figura 1. (a) Sacul gestațional localizat în cavitatea uterină. (b) Embrion viu, corespunde 9 săptăm 1 zi amenoree.

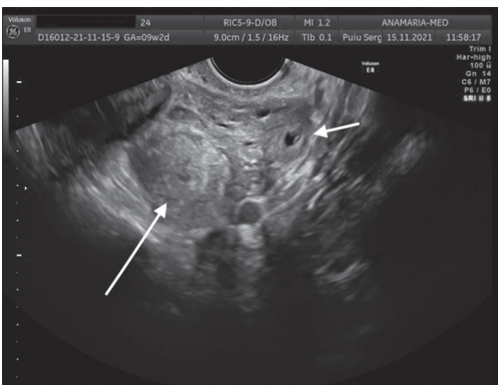


Figura 2. Sacul gestațional ectopic (trompa stângă) cu aspect de formațiune ecogenă ("blob sign", săgeată lungă). Corpul galben de sarcină în ovarul drept (săgeată scurtă).

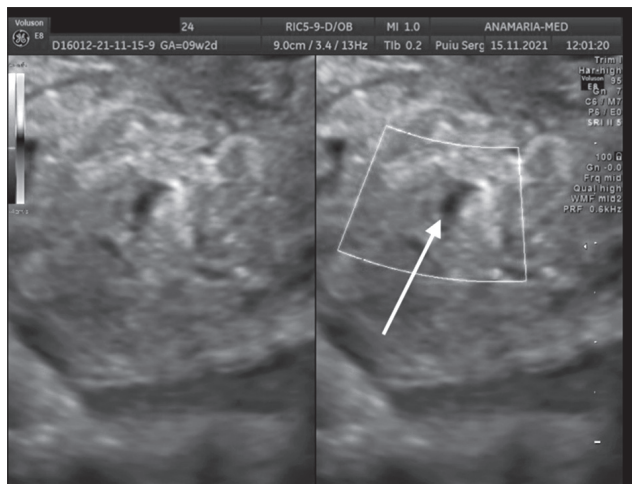


Figura 3. Vezicula vitelina din sacul gestațional ectopic. Embrionul nu se vizualizează.

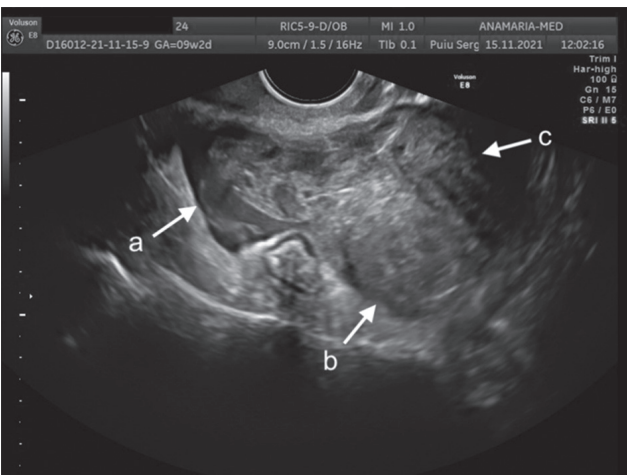


Figura 4. (a) Colecție hemoragică. (b) Sacul gestațional ectopic. (c) Ovarul drept

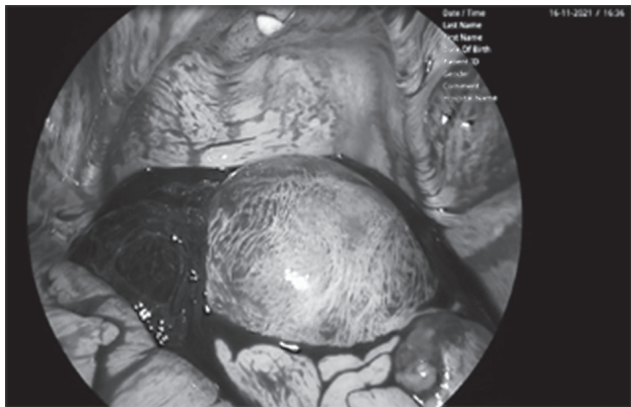


Figura 5. Videolaparoscopie: uterul mărit la 9-10 săptămâni, hemoperitoneum.

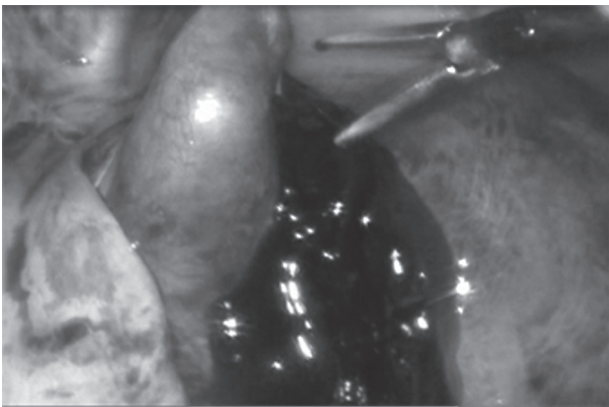


Figura 6. Videolaparoscopie: sarcină tubară întreruptă din stânga.

rant periferic, cu un sac gestațional ectopic (tubar) pe interior (Fig. 2). În sacul gestațional ectopic vizibilă doar vezicula vitelină 2.72 mm, embrionul nu se vizualizează. În cavitatea uterină vizibil un hematom retrocorial (preponderant corionul neted) care ocupă cca 1/3 din circumferința sacului gestațional, cca 5.6 ml. Trompa dilatată, cu conținut hipoecogen hemoragic (hematosalpinx). Colecție hemoragică 56.0 ml în spațiul Douglas (Fig. 3, 4).

Menarha de la 13 ani, câte 3-4 zile, regulate, moderate, durere. UM – 11.09.21. N-0. La internare starea relativă satisfăcătoare. Pielea curată, pal-roză. PS – 76 b/min. TA – 115/70 mm Hg. Abdomenul moale, participă la respirație, sensibil în hipogastriu, mai mult pe stânga. Analiza generală de sânge: Hb – 102 g/l, Er. – $3.1 \times 10^{12}/l$, L. – $7.4 \times 10^9/l$, Trombocite – $205 \times 10^9/l$. Protrombina – 79%, fibrinogenul – 3.7 g/l.

La examenul vaginal: vaginul liber, uterul mărit la 9 săptămâni. Anexele drepte nu se palpează, din stânga mărite, dureroase.

Diagnosticul preoperator: Sarcină heterotopică spontană (uterină + sarcină tubară întreruptă din stânga). În aceeași zi cu anestezie generală s-a efectuat operația: Laparoscopie chirurgicală, tubectomie pe stânga. În timpul operației s-a depistat ≈ 200 ml sânge cu chiaguri, uterul mărit la 9–10 săptămâni (Fig.5), trompa stângă mărită în volum pe tot traiectul 3x5 cm, din contul sarcinii tubare, de o culoare violacee (Fig.6). Perioada postoperatorie a decurs fără particularități, pacienta fiind externată a 3 zi postoperator. Rezultatul histologic – sarcina tubară.

Sarcina uterină a progresat și la termenul de 40 săptămâni a născut de sinestătător o fetiță sănătoasă cu masa 3164 g, lungimea 51 cm cu scorul după Apgar 7–8 puncte.

Discuții.

Pentru prima dată SH a fost descrisă de Duverney în 1708 [2]. În general, este recunoscut faptul că factorul de risc pentru apariția SH include: boli inflamatorii ale organelor pelvine, proces aderențial în bazinele mic, hidrosalpinx, antecedente de sarcini tubare, intervenții chirurgicale la trompele uterine, TRA [3, 7, 17]. Odată cu utilizarea pe scară largă a TRA, s-a observat că transferul de embrioni multipli este considerat un factor de risc major pentru apariția SH [18, 19]. În același timp, $\approx 30\%$ dintre pacientele cu SH nu au avut factori de risc [1, 2, 16].

În marea majoritate (70%-75%) a cazurilor, SH se manifestă în primul trimestru de sarcină [1, 2, 4, 5, 10-16, 18, 21-26]. În același timp, de Oliveira S. și coaut. (2021) au publicat un caz de ruptură de sarcină tubară la 17 săptămâni [8], Nkurunziza C. și coaut. [27] la 18 săptămâni, în timp ce Kajdy A. și coaut. (2021) la 26 de săptămâni [28].

Principalele manifestări clinice ale SH sunt durerea pelvină și secrețiile vaginale sângeroase sau maronii pe fondul amenoreei [1, 2, 4, 5, 8-10, 12, 14, 16, 17, 20, 22, 27] și în unele cazuri sunt însoțite de greață și vomă epizodice [1]. În cazul unui hemo-peritoneum mare, s-au notat tulburări hemodinamice până la șoc hipovolemic [16, 27, 29], a cărui frecvență poate ajunge la 14.8%-15.4% din cazuri [24, 30]. Prezența sarcinii a fost confirmată pe baza determinării cantitative a β -hCG [2, 5, 9, 24, 25]. În același timp, literatura descrie cazuri de SH asimptomatice detectate insedintal în timpul USG [7]. Ge F. și coaut. (2023) au analizat experiența personală a 65 de cazuri de SH și au constatat că durerile abdominale sunt observate în 61.5% din cazuri, sângerări vaginale în 55.4% din cazuri și 16.9% sunt asimptomatice înainte de diagnostic [24].

Ultrasonografia transvaginală (USGTV) este considerată metoda de elecție în diagnosticul SH, în care sunt determinate două locuri de gestație și lichid liber în cavitatea abdominală (hemoperitoneu) [1, 2, 4, 9, 10, 14, 16, 18, 20, 24, 25, 27, 28]. Totuși, diagnosticul timpuriu al sarcinii ectopice în unele cazuri este dificil, ce rezultă cu diagnostic preoperator corect întârziat [5, 6]. Conform lui Li X. și coaut. (2023) în SH interstițială, sensibilitatea USGTV este de 97.8%, iar valoarea predictivă pozitivă este de 99.4% [31]. În același timp, în unele observații, pe lângă USG, au fost folosite imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) și tomografia computerizată (TC) pentru a obține informații mai complete, ceea ce a făcut posibilă vizualizarea SH [1, 23].

În SH, în marea majoritate a cazurilor, a fost observată o sarcină uterină monofetală [1, 2, 4, 5, 7, 10, 12, 15, 16, 18, 21, 24, 25, 26, 28] și numai în câteva cazuri a fost descrisă o sarcină uterină multiplă [13, 14, 20, 27]. Așadar, conform Bataille P. și coaut. (2017) în literatura de specialitate în limba engleză sunt prezentate șase cazuri de SH cu sarcină gemelară și tubară sincronă. Mai mult decât atât, literatura descrie observarea sarcinii uterine unice și a sarcinii tubare bilaterale sincrone [29]. Cimpoca B. și coaut. (2021) au descris SH cvadruplă după FIV, în care o sarcină uterină triplă a fost combinată cu o sarcină tubară afectată. Autorii au analizat 9 cazuri de SH cvadrupe, descrise anterior în literatura în limba engleză [22].

În SH, sarcina ectopică a fost localizată preponderent ($\approx 95\%$) în trompele uterine [1, 2, 4, 5, 7-9, 12-14, 16, 18, 20, 28]. Potrivit lui Ge F. și coaut. (2023), sarcina ectopică a fost localizată în: ampula trompei uterine (82.1%), regiunea istmică (8.9%) și regiunea interstițială (7.1%) [24]. Variante rare de gestație ectopică în SH includ: bontul trompei uterine după tubectomie [21, 24], sarcina interstițială [27, 31], în

zona cicatricei uterine după cezariană [11], cervicală [32, 33, 34], ovariană [10, 24, 25], abdominală [15, 24], abdominală (în omentum mare) după tubectomie bilaterală [26], spațiul retroperitoneal [23].

Principiul de bază al tratamentului chirurgical al SH este îndepărtarea sarcinii extrauterine și a hemoperitoneului cu cele mai atente manipulări pentru a păstra sarcina intrauterină [2, 3, 6, 7, 9, 14, 17]. Se crede că un timp operațional mai scurt, o dimensiune mică a gestației ectopice și localizarea în ampula trompei uterine au fost asociate cu o șansă mai mare de progresie a sarcinii uterine după tratamentul chirurgical [6]. Recent, tehnologiile laparoscopice au fost folosite în tratamentul chirurgical al SH [1, 2, 5, 7-10, 12, 17, 18, 20, 21, 24-26, 30]. Presiunea optimă pentru menținerea pneumoperitoneului cu CO₂ în timpul intervențiilor laparoscopice pentru SH este considerată a fi de 10-12 mm Hg [24, 30].

În majoritatea cazurilor de SH cu localizarea ei în trompa uterină se efectua tubectomie [1, 5, 7, 8, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 28, 30] sau salpingotomie [2, 5, 30]. Potrivit Li J. și coaut., (2020), rata de întrerupere a sarcinii intrauterine în grupul de tubectomie este mai mică decât în cazul salpingotomiei și a fost de 12.5% vs 25% [30]. În cazul localizării sarcinii ectopice în ovar se efectuează rezecții în formă de pană [10, 24, 25], iar în cazul localizării în epiploonul mare se efectuează omentectomie parțială [26].

Potrivit lui Balafoutas D. și coaut. (2021) utilizarea medicamentelor vasoactive și a unităților electrochirurgicale ar trebui evitate în timpul intervențiilor chirurgicale pentru SH [21]. Cu toate acestea, o serie de rapoarte demonstrează utilizarea în siguranță a coagulării bipolare în îndepărtarea unei sarcini ectopice [20, 26].

În unele cazuri, intervențiile chirurgicale au fost efectuate prin laparotomie datorită unui volum mare de hemoperitoneum și șoc hipovolemic, sarcinii interstițiale întrerupte, sarcină abdominală și retroperitoneală și erori de diagnostic [4, 13-16, 22, 23, 27, 28, 30].]. Ca excepție, Nkurunziza C. și coaut. (2020) au descris histerectomie subtotală forțată în caz de sarcină interstițială întreruptă și ruptură uterină cu pierdere masivă de sânge (4000 ml) [27].

În baza unei revizuirii sistemice a literaturii de specialitate, Oancea M. și coaut. (2020) au sugerat că evoluția normală a sarcinii intrauterine se observă indiferent de metodele de rezolvare a sarcinii ectopice - laparotomie sau laparoscopie [6]. Dovada acestei concluzii a fost un studiu din China, unde, la compararea intervențiilor laparoscopice (n=62) și laparotomice (n=24) pentru SH, s-a constatat că rata de finalizare a unei sarcini intrauterine cu o naștere cu copil viu a fost de 94% față de 96%, respectiv [19]. Cu

toate acestea, într-un studiu realizat de Li J. și coaut., (2020), frecvența întreruperii sarcinii intrauterine după laparotomie a fost zero, după intervenții laparoscopice 22.2%, ceea ce a permis autorilor să spună că laparoscopia poate fi considerată ca un factor de risc potențial pentru avortul spontan [30].

Laing-Aiken Z. și coaut. (2020) au analizat 24 de cazuri de SH cu ectopie în zona cicatricei uterine după cezariană, publicate în literatura de specialitate în limba engleză, și au stabilit trei posibile opțiuni pentru menținerea sarcinii intrauterine: (1) conservatoare - cu dispariția spontană a activității cardiace fetale în zona cicatricei uterine; (2) reducerea selectivă *in situ* a embrionilor sub control USG (clorură de potasiu, aspirație); și (3) îndepărtarea chirurgicală a țesutului gestațional ectopic. În 79.2% din cazuri s-a notat progresia sarcinii intrauterine și nașterea copiilor vii [11].

În cazul SH în canalul cervical Fan Y. și coaut. (2022) au folosit metoda de aspirare a gestației ectopice în canalul cervical sub control USG și hemostază locală ulterioară folosind un burete hemostatic absorbabil în combinație cu acid tranexamic. Această tehnică a fost utilizată în două cazuri cu progresia sarcinii intrauterine [32]. Literatura descrie observații ale ablației de sarcină cervicală folosind un histeroscop cu coagulare bipolară [33] și un laser cu diodă [34].

În majoritatea cazurilor (~70%) în SH după tratamentul chirurgical al sarcinii ectopice, sarcina intrauterină evolua și se finaliza la timp prin naștere vaginală [2, 7, 9, 10, 15, 16, 24, 32] sau naștere transabdominală (operație cezariană) [8, 13, 14, 20, 22, 24-26, 28, 32]. La o treime dintre pacientele cu SH după intervenție chirurgicală, sarcina intrauterină se întrerupea în diferite termene de gestație [4, 5, 12, 29].

Concluzii

Prezența unei sarcini intrauterine nu exclude prezența potențială a unei sarcini ectopice sincrone, în special în cazul TRA. Sarcina intrauterină în combinație cu sarcina tubară este cea mai frecventă variantă a sarcinii heterotopice. Diagnosticul precoce al sarcinii heterotopice și îndepărtarea sarcinii ectopice folosind tehnologii laparoscopice sunt puncte cheie în asigurarea progresării sarcinii intrauterine.

Bibliografie

1. Abdelmonem AH, Sayed G, Abugazia AE, Kohla S, Youssef R. *Heterotopic pregnancy after a spontaneous conception: a case report with a review of clinical, laboratory and imaging findings*. Clin Case Rep. 2021;9(8):e04649.
2. Černiauskaitė M, Vaigauskaitė B, Ramašauskaitė D, Šilkūnas M. *Spontaneous heterotopic pregnancy: Case report and literature review*. Medicina (Kaunas). 2020;56(8):365.

3. Maleki A, Khalid N, Rajesh Patel C, El-Mahdi E. *The rising incidence of heterotopic pregnancy: Current perspectives and associations with in-vitro fertilization.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2021;266:138-144.
4. Anderson J, Patterson C, Riley A. *Heterotopic interstitial pregnancy: A case report.* Case Rep Womens Health. 2018;17:8-10.
5. Aziz M, Arronte J. *A case of spontaneous heterotopic pregnancy in natural conception complicated with hemoperitoneum.* Heliyon. 2020;6(2):e03373.
6. Oancea M, Ciordea R, Diculescu D, Poienar AA, Grigore M, Lupean RA, Nicula R, Chira D, Strliciu S, Mihiu D. *Spontaneous heterotopic pregnancy with unaffected intrauterine pregnancy: Systematic review of clinical outcomes.* Medicina (Kaunas). 2020;56(12):665.
7. Elsayed S, Farah N, Anglim M. *Heterotopic pregnancy: Case series and review of diagnosis and management.* Case Rep Obstet Gynecol. 2023;2023:2124191.
8. de Oliveira S, Yaron M, Dällenbach P. *Spontaneously conceived 17-week heterotopic pregnancy: a challenging and unusual diagnosis.* BMJ Case Rep. 2021;14(3):e215489.
9. Diakosavvas M, Blontzos N, Daskalakis G, Protopapas A, Kathopoulis N, Antsaklis P, Derdelis G, Angelou K, Fasoulakis Z, Loutradis D, Theodora M. *Vaginal delivery at term in a woman with a spontaneous heterotopic pregnancy treated with laparoscopic salpingectomy.* Case Rep Obstet Gynecol. 2020;2020:8892273.
10. Ramalho I, Ferreira I, Marques JP, Carvalho MJ, Lobo A, Rebelo T, Paulo Moura J, Águas F. *Live birth after treatment of a spontaneous ovarian heterotopic pregnancy: A case report.* Case Rep Womens Health. 2019;24:e00144.
11. Laing-Aiken Z, Robson D, Wu J. *Surgical management of first-trimester bleeding in a heterotopic caesarean scar pregnancy: A case report and review of literature.* Case Rep Womens Health. 2020;27:e00209.
12. Nguyen KP, Hudspeth M, Milestone H. *Spontaneous heterotopic pregnancy: Diagnosis and management.* Case Rep Obstet Gynecol. 2022;2022:2994808.
13. Guimarães AC, Reis LDO, Leite FC, Reis CFDD, Costa AP, Araujo WJB. *Spontaneous heterotopic triplet pregnancy with a two viable intrauterine embryos and an ectopic one with right tubal rupture.* Rev Bras Ginecol Obstet. 2019;41(4):268-272.
14. Ntounis T, Fasoulakis Z, Koutras A, Diakosavvas M, Bourazan A, Pagkalos A, Samara AA, Kontomanolis EN. *Heterotopic tubal pregnancy with a naturally conceived live twin intrauterine pregnancy in a patient with systemic lupus erythematosus: A case report.* Case Rep Womens Health. 2021;32:e00348.
15. Ozawa N, Shibata M, Mitsui M, Umehara N, Samura O, Sago H. *Spontaneously conceived heterotopic pregnancy with abdominal pregnancy implanted on the vesicouterine pouch: A case report and literature review.* J Obstet Gynaecol Res. 2021;47(10):3720-3726.
16. Ouafidi B, Kiram H, Benaguida H, Lamrissi A, Fichtali K, Bouhya S. *Diagnosis and management of a spontaneous heterotopic pregnancy: Rare case report.* Int J Surg Case Rep. 2021;84:106184.
17. Zhang Y, Chen X, Lin Y, Lian C, Xiong X. *Study on diagnosis and management strategies on heterotopic pregnancy: a retrospective study.* J Obstet Gynaecol. 2023;43(1):2152660.
18. Harzif AK, Hyaswicaksono P, Kurniawan RH, Wiweko B. *Heterotopic pregnancy: Diagnosis and pitfall in ultrasonography.* Gynecol Minim Invasive Ther. 2021;10(1):53-56.
19. Chen S, Zhu Y, Xie M. *Comparison of laparoscopic and open approach in the treatment of heterotopic pregnancy following embryo transfer.* Front Surg. 2022;9:1006194.
20. Wu D, Hii LY, Shaw SWS. *A rare case of heterotopic quintuplets pregnancy.* Taiwan J Obstet Gynecol. 2019;58(5):684-687.
21. Balafoutas D, Diessner J, Kiesel M, Woeckel A, Joukhadar R. *Laparoscopic management of a heterotopic pregnancy in the tubal stump.* J Minim Invasive Gynecol. 2021;28(4):752-753.
22. Cimpoca B, Moldoveanu A, Gică N, Gică C, Ciobanu AM, Panaitescu AM, Oprescu D. *Heterotopic quadruplet pregnancy. Literature review and case report.* Medicina (Kaunas). 2021;57(5):483.
23. Wang X, Ma D, Zhang Y, Chen Y, Zhang Y, Liu Z, Bi X, Wu X, Fan J. *Rare heterotopic pregnancy after frozen embryo transfer: a case report and literature review.* BMC Pregnancy Childbirth. 2020;20(1):542.
24. Ge F, Ding W, Zhao K, Qu P. *Management of heterotopic pregnancy: clinical analysis of sixty-five cases from a single institution.* Front Med (Lausanne). 2023;10:1166446.
25. Hong YH, Kim H, Kim SK, Jee BC. *A case of heterotopic ovarian pregnancy after in vitro fertilization: Early diagnosis and single-port access conservative laparoscopic treatment.* Gynecol Minim Invasive Ther. 2021;10(1):57-60.
26. Karampas G, Zouridis A, Deligeoroglou E, Metallinou D, Panoskaltsis T, Panoulis K, Rudnicki M, Vlahos N. *Heterotopic pregnancy after bilateral salpingectomy, IVF and multiple embryos transfer. A case report and systematic review of the literature.* J Obstet Gynaecol. 2022;42(5):809-815.
27. Nkurunziza C, Rurangwa T, Ngendahimana V, Magriples U. *Second trimester heterotopic triplet pregnancy with intrauterine twin pregnancy and ruptured interstitial pregnancy: A maternal near-miss case report.* Case Rep Obstet Gynecol. 2020;2020:5240848.
28. Kajdy A, Muzyka-Placzyńska K, Filipecka-Tyczka D, Modzelewski J, Stańczyk M, Rabijewski M. *A unique case of diagnosis of a heterotopic pregnancy at 26 weeks - case report and literature review.* BMC Pregnancy Childbirth. 2021;21(1):61.
29. Bataille P, Reynard A, Ducarme G. *Spontaneous heterotopic triplets - A review of literature.* J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2017;46(8):657-659.

30. Li J, Luo X, Yang J, Chen S. *Treatment of tubal heterotopic pregnancy with viable intrauterine pregnancy: Analysis of 81 cases from one tertiary care center.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020;252:56-61.
31. Li X, Cai P, Ouyang Y, Gong F. *Heterotopic interstitial pregnancy: Early ultrasound diagnosis of 179 cases after in vitro fertilization-embryo transfer.* J Ultrasound Med. 2023;42(4):915-922.
32. Fan Y, Du A, Zhang Y, Xiao N, Zhang Y, Ma J, Meng W, Luo H. *Heterotopic cervical pregnancy: Case report and literature review.* J Obstet Gynaecol Res. 2022;48(5):1271-1278.
33. Rubattu A, Corda V, Derosas I, Monni MC, Nocco C, Iuculano A, Peppi G, Rosas N, Ruii G, Monni G. *Successful hysteroscopic treatment of a cervical heterotopic pregnancy: case report and literature review.* J Obstet Gynaecol. 2020;40(4):580-581.
34. Sepúlveda González G, Villagómez Martínez GE, Basurto Díaz D, Guerra de la Garza Evia ÁR, Rosales de León JC, Arroyo Lemarroy T, Soria López JA. *Successful management of heterotopic cervical pregnancy with ultrasonographic-guided laser ablation.* J Minim Invasive Gynecol. 2020;27(4):977-980.

CZU: 616-006.887.03

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.53>

TUMOARE OVARIANĂ BRENNER

Ana MIȘINA¹, dr. hab. în șt. med.,Sergiu GLADUN¹, dr. în șt. med.,Lilia SINIȚINA², dr. în șt. med.¹Secția ginecologie chirurgicală,²Secția morfopatologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului,

Chișinău, Republica Moldova

e-mail: anna_mishina@mail.ru

Rezumat.

Autorii prezintă o observație clinică a unei patologii rare - tumora Brenner a ovarului. Se face o trecere în revistă narativă a literaturii de specialitate privind diagnosticul și tratamentul acestei patologii.

Cuvinte cheie: tumora Brenner, ovar, tratament.

Summary. Ovarian Brenner tumor.

The authors presents a clinical observation of a rare pathology - Brenner's tumor of the ovary. A narrative review of the literature on the diagnosis and treatment of this pathology is given.

Keywords: Brenner tumor, ovary, treatment.

Резюме. Опухоль Бреннера яичника.

Автором представлено клиническое наблюдение редкой патологии - опухоль Бреннера яичника. Приведен нарративный обзор литературы по диагностике и лечению данной патологии.

Ключевые слова: опухоль Brenner, яичник, лечение.

Introducere.

Tumora ovariană Brenner (TOB) este un neoplasm rar din grupul tumorilor epiteliale, iar frecvența acestora este $\approx 1-3\%$ în structura neoplasmelor ovariene [1-3]. TOB sunt neoplasme formate din zone de celule epiteliale tranziționale înconjurate de țesut fibros dens [4, 5], care a stat la baza unui număr de studii pentru a caracteriza acest tip de neoplasm ca tumori fibroepiteliale [1, 6].

În cele mai multe cazuri, TOB sunt mici (≈ 2 cm) și sunt depistate incidental în timpul examenelor radiologice sau intervențiilor chirurgicale la pacienții asimptomatici [1, 4, 7]. Inițial, TBO au fost considerate tumori benigne, însă, odată cu creșterea numărului de observații ale acestor neoplasme, au apărut rapoarte de neoplasme borderline și maligne [4, 7-9].

Având în vedere raritatea TOB, prezentăm propria observație clinică documentată a acestei patologii.

Descrierea cazului clinic

Pacienta 34 ani (G-1, P-0, A-1) a fost spitalizată pentru tratament chirurgical cu fibrom ovarian, depistat la examen ultrasonografic. Acuză dureri permanente, contondente în regiunea hipogastrică, mai mult din stânga. Din anamneză: menarha de la 13 ani, câte 6-7 zile, regulate, moderate, durere. A avut o sarcină oprită în evoluție. La examenul bimanual: uterul de

dimensiuni normale, în regiunea anexelor din stânga se determină o formațiune tumorală până la 6-7 cm de o consistență dură, sensibilă la palpare.

Efectuat examen USG: uterul dimensiuni normale, în ovarul stâng se determină o formațiune solidă 7.5x6.5x7.3 cm, formă neregulată (Fig.1 A, B).

Pacienta cu tipul corpului normal: m- 68 kg, h- 165 cm, BMI – 22 kg/m² Din partea organelor interne nu a fost detectată nicio patologie. Date de laborator în cadrul valorilor de referință. S-a decis la intervenție chirurgicală prin laparotomie Phannestiel. La revizie s-a depistat uter de dimensiuni normale, anexele drepte cu aspect normal. În ovarul stâng formațiune solidă, dură la palpare cu contur extern neregulat de dimensiuni 6-7 cm. S-a efectuat enuclearea formațiunii tumorale, cu restabilirea integrității ovarului. Drenarea cavității abdominale. Sutura plăgii în straturi anatomice.

Studiul histologic al materialului postoperatoriu a pus în evidență un țesut fibromatos dens abundent neoformat aranjat în marea majoritate a ariei în fascicule, care uneori manifesta hialinoza focală. Atrage atenția faptul, că fasciculele conjunctive circumscriu multiple aglomerări epiteliale de forma rotundă, ovalară sau neregulată, acestea având o repartitie diversă în aria fibromatoasă. Pot fi întâlnite structuri epiteliale

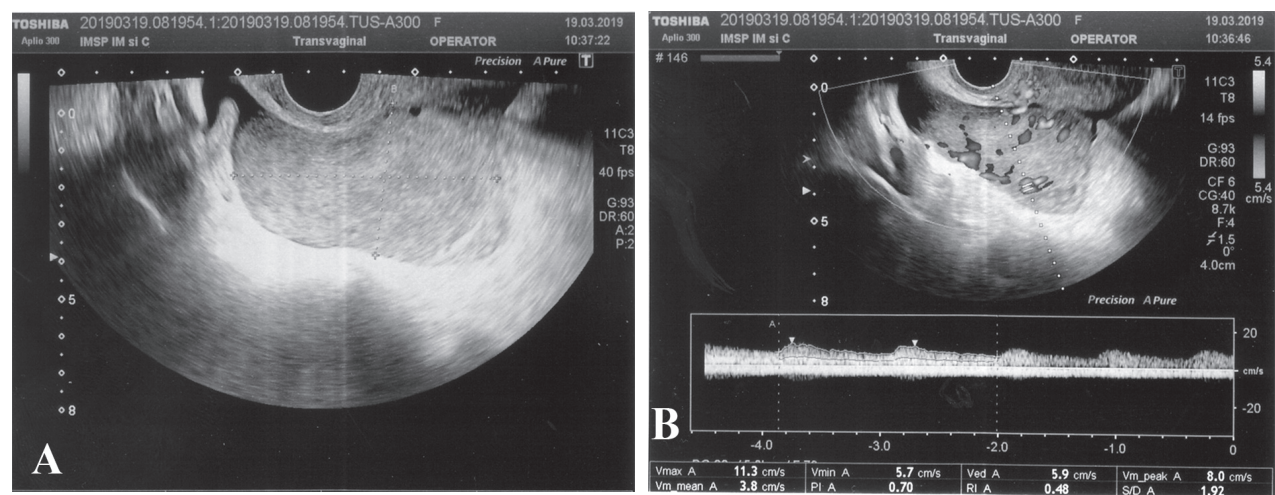


Figura 1 (A, B). Ultrasonografie cu dopplerografie: în ovarul stâng se determină o formațiune solidă 7.5x6.5x7.3 cm, formă neregulată

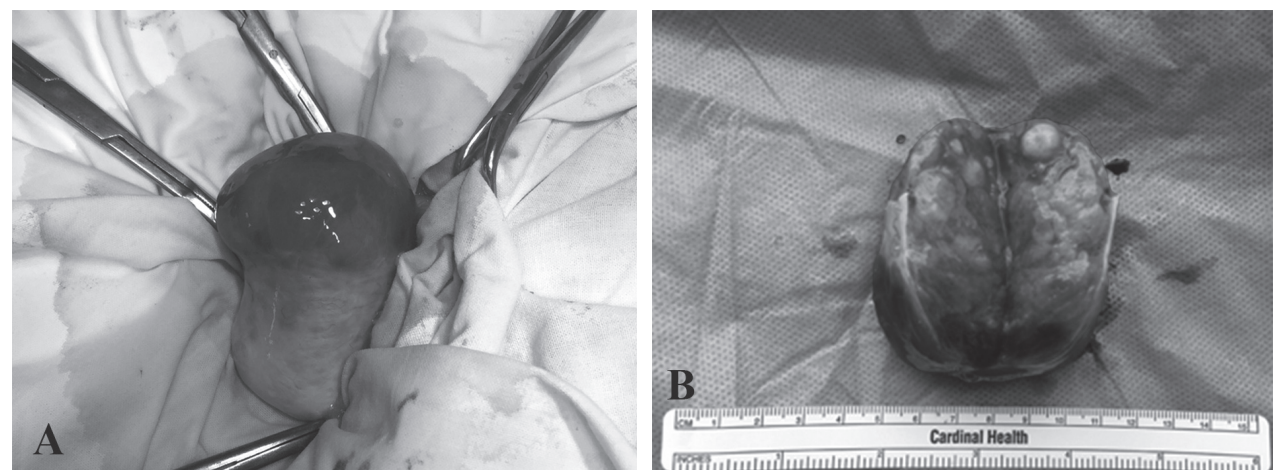


Figura 2 (A, B) Poză intraoperatorie: (A) tumoare solidă a ovarului stâng; (B) tumoarea în secțiune

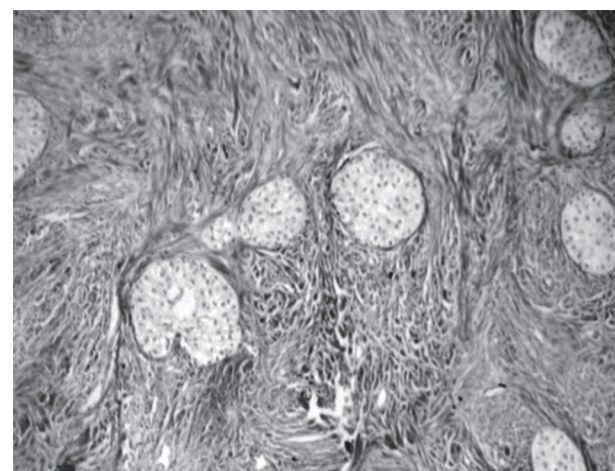


Figura 3. Forma rotunda și ovalara al aglomerărilor tumorale epiteliale (colorație Van-Gieson $\times 10$)

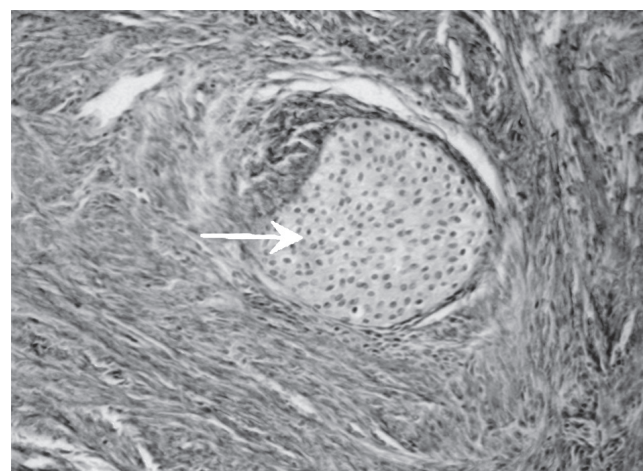


Figura 4. Aspect solid al unei aglomerări epiteliale (colorație Van-Gieson $\times 100$)

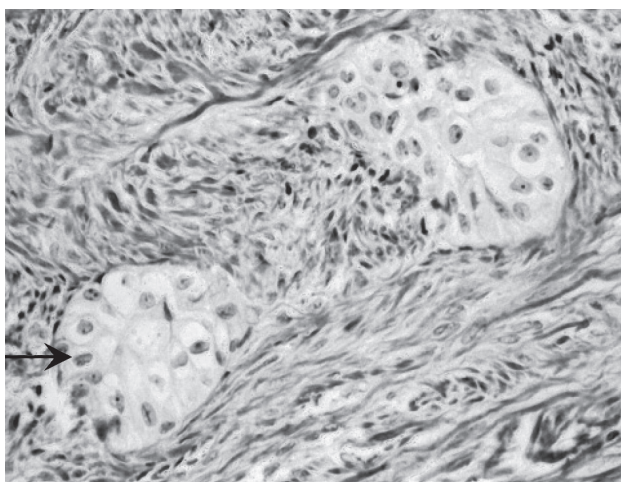


Figura 5. Cavitate ușor excentrică tapetată cu epiteliu tranzițional (←). Componenta celulară constituită în majoritate din celule clare (colorație HE, ×400)



Figura 6. Aglomerare epitelială cu celule epiteliale în majoritate cu citoplasmă rozacee și structură cavitătară: globule eozinofile în lumen (→), celule epiteliale cu aspect ca "bobul de cafea" (←) (colorație Van-Gieson ×200)

solitare sau grupuri a câte 2-7 elemente struct delimitate (Fig. 3). Evaluarea celulelor epiteliale a stabilit similitudine cu tipul urotelial de celule, având de cele mai frecvente ori a structura solidă (Fig. 4).

Destul de frecvent în centrul structurii solide sau uneori excentric se atestau microcavități, lumenul cărora era tapetat cu epiteliu tranzițional, iar în lumen puteau fi relevate globule eozinofile (Fig. 5, 6). Elementele celulare epiteliale prezentau o formă angulată, distinctă, bine delimitate între ele, uniforme, cu citoplasma rozacee, foarte palidă, uneori clară (Fig. 5, 6). Nucleii au o formă rotundă sau eliptică conținând o cromatina fină. Fiecare nucleu conține nucleoli mici, dar proeminenți, bine evidențiați. De menționat, că adesea puteau fi relevate șanturi longitudinale de-a lungul axei majore intranucleare din cromatină (fenomen de ștanțare sau canelare) atribuind nucleului un aspect "ca bobul de cafea", de altfel, fenomen atestat și în tumorile de granulară (Fig. 6). Atipia celulo-nucleară sau mitozele n-au fost atestate în cadrul acestui studiu histologic.

Așadar, evaluarea particularităților histopatologice ale structurilor tumorale fibromatoase și a celor epiteliale, în special prezența aglomerărilor epiteliale puternic demarcate, solide sau cu microchisturi în aria fibromatoasă, cu celule epiteliale asemănătoare uroteliului cu contururi distincte și citoplasma clară, și nucleii cu cromatina fină, nucleoli proeminenți și canelură longitudinală din cromatină ca „bobul de cafea”, întrunind totalitatea de manifestări histopatologice ale unui adenofibrom, a permis stabilirea diagnosticului morfopatologic de tumoră epitelială ovariană Brenner.

Perioada postoperatorie a decurs fără particularități. Externată la a 8 zi postoperator. Supravegherea la

distanță peste 15 luni – date clinice și ultrasonografice pentru recidivarea tumorii nu sunt.

Discuții.

Pentru prima dată TOB au fost descrise de Dr. Fritz Brenner în 1907 și ulterior a primit numele eponim general acceptat [3, 7]. Histogeneza TOB nu este suficient de clară și s-a sugerat ideea că acestea provin din rămășițele lui Walthard - epiteliu metaplastic de tranziție întâlnit frecvent în trompele uterine și hilul ovarului [9]. Rămășițele lui Walthard sunt observate în până la 67% din cazuri la examenul histopatologic al TOB [1].

Majoritatea TOB apar la femei în decada a cincea până la a șaptea de viață, deși aceste neoplasme pot apărea la pacienții cu vârsta sub 30 de ani sau peste 80 de ani [4, 6, 7, 10–13]. Astfel, în cea mai recentă serie retrospectivă de 9 cazuri de TOB de peste 10 ani la Mount Sinai Medical Center (SUA), publicată de Alloush F. și coaut. (2023), vârsta medie a pacienților cu această patologie a fost de 58 de ani și a variat de la 34 la 76 de ani [1].

Pe baza clasificării „Tumori ale organelor genitale feminine” de către Organizația Mondială a Sănătății (OMS), TOB sunt împărțite în variante benigne (95%), borderline (≈5%) sau maligne (<1%), pe baza activității proliferative și a gradului de invaziune. [4, 14]. Potrivit Ricotta G. și coaut., (2021), 82 de cazuri de TOB borderline sunt descrise în literatura anglo-saxonă [11], iar frecvența estimată a acestor neoplasme este <0,01% în structura neoplasmelor ovariene [15].

TOB benigne sunt în mare parte unilaterale, iar tumorile bilaterale sunt observate doar în 3,7%-18% din cazuri [1, 7, 10, 12, 13]. În TOB malignă, frecven-

ta neoplasmelor bilaterale este de 12,6% [7, 8, 12]. Mai mult ca atât, Heimbigner AM. și coaut. (2021) au descris o localizare extrem de rară a TOB benignă (4,7 cm) într-un ovar ectopic [16]. În studiul realizat de Weinberger V. și coaut. (2018) din 23 de cazuri cu TOB benigne, în 82% din cazuri, tumorile au fost localizate în ovarul stâng [13]. Predominanța localizării acestor tumori pe partea stângă a fost observată și în alte studii [6, 12].

TOB benigne sunt adesea asimptomatice și sunt constatări incidentale în timpul examinării (ecografie, TC sau IRM) sau intervenții chirurgicale pentru alte patologii, deoarece sunt neoplasme mici $\approx 1-2$ cm [1, 4, 7, 10, 12, 13]. În cea mai recentă publicație despre TOB benignă, dimensiunea tumorii a variat între 0,2 și 7,5 cm și în 55,6% din cazuri nu a depășit 1 cm în diametru mai mare [10]. Borderline și TOB maligne sunt de obicei simptomatice ca urmare a unor neoplasme mari (>10 cm) [3, 4, 8, 12]. Cele mai frecvente manifestări clinice în TOB borderline sau maligne sunt durerea pelvină, masa palpabilă, sângerarea uterină în perioada postmenopauză și sindromul ascitic [4, 12].

Abe T. și coaut. (2023) au publicat o complicație rară a TOB - sindromul pseudo-Meigs (ascita, hidrotorax și o creștere a markerului oncologic CA-125) la o pacientă de 65 de ani. Autorii au afirmat o regresie completă a sindromului ascitic și hidrotorax fără manipulări suplimentare după intervenția chirurgicală (histerectomie totală, salpingo-ovarectomie bilaterale și omentectomie parțială) [5].

Conform ultrasonografiei, TOB benigne sunt vizualizate ca mase solide de formă rotundă sau ovală, cu sau fără o componentă chistică și absența (35%) sau minim (48%) semnal Doppler. În plus, calcificări în componenta solidă a tumorii au fost determinate în 57% [13].

La tomografia computerizată (TC) și imagistica prin rezonanță magnetică (IRM), TOB au fost vizualizate ca formațiuni solide (49%) sau chistice solide (51%). Conform datelor TC, în cele mai multe cazuri, aceste tumori sunt solide cu o densitate de 45–55 UH în faza nativă și 63–89 UH în faza arterială [6]. În prezența unei componente chistice în TOBJ, s-au observat leziuni multiloculare în 85% din cazuri, leziuni uniloculare în 10% și leziuni multiloculare cu creșteri papilare în 5% [10]. În 50-70.4% din cazuri se determină zone de calcificare în parenchimul TOB, care sunt de obicei punctate (89%) și în cazuri rare se contopesc în conglomerate (11%) [5, 6, 10]. Există o opinie în literatură că nu există date bazate pe dovezi în literatura de specialitate cu privire la diagnosticul diferențial al TOB benigne și maligne bazat pe metode radiologice [3].

În 30-36% din cazurile cu TOB, tumorile sincrone sunt detectate în ovarul ipsilateral sau contra-

lateral, inclusiv chistadenom mucinos [1, 7, 12, 13, 17, 18], chistadenom seros [7, 13], endometriom [7], strumă ovariană [7], strumă ovariană și chistadenom mucinos [19], teratom ovarian matur [7], leiomiom ovarian [20], limfom [2]. În studiul Montoriol PF. și coaut. (2021), conform studiului patomorfologic, la nivelul ovarului ipsilateral au fost găsite următoarele tumori sincrone: chistadenomul mucinos benign (70%), chistadenomul mucinos borderline (15%), chistadenomul seros borderline (5%) [10].

Tratamentul de elecție pentru TOB este intervenția chirurgicală, al cărei volum este determinat de caracteristicile preoperatorii și intraoperatorii ale tumorii, de vârsta pacienților și de dorința de a păstra fertilitatea [1, 7, 15]. În cazul TOB benigne, la pacientele de vârstă reproductivă se efectuează intervenții tumor-/ovar-/anexectomie; în menopauză se efectuează histerectomie totală (HET) cu anexectomie bilaterală (AE) [1, 7, 12, 13, 18]. În TOB borderline, volumul intervențiilor chirurgicale la pacientele de vârstă fertilă este justificat de implementarea intervențiilor de conservare a organelor (AE) și a HET în combinație cu AE bilaterală la pacientele în menopauză și postmenopauză [11, 13, 15]. În TOB maligne, protocolul de tratament este similar cu tumorile ovariene epiteliale maligne - HET în combinație cu AE bilaterală [7, 12]. Într-un studiu realizat de Zhang Y. și coaut. (2019) în 70% din cazuri, intervenția chirurgicală a fost suplimentată cu omentectomie și în 60% cu disecție ganglionară, ceea ce a permis să fie considerată rezecție R0. În perioada postoperatorie înainte de chimioterapie (carboplatin/paclitaxel) fără progresie în medie de 37 de luni [8].

Cu toate acestea, din cauza rarității TOB maligne, rațiunea pentru limfadenectomie și regimurile de chimioterapie adjuvantă rămân destul de controversate [7, 8]. Potrivit lui Yüksel D. și coaut. (2022), sunt necesare studii multicentrice pentru a stabili protocoale optime pentru tratamentul chirurgical și combinat (chimioterapie, radioterapie) al TOB malign [7].

Prognosticul pentru TOB benigne și borderline este favorabil cu un protocol de tratament adecvat [9]. În TOB maligne, metastazele au fost observate în 40% din cazuri, inclusiv. 75% - la distanță și 25% locoregionale. Metastazele îndepărtate au fost înregistrate în ficat, pulmoni, oase și creier [8].

Concluzii

TOB sunt tumori rare și predominant benigne. Diagnosticul corect preoperator al TOB prezintă anumite dificultăți. La pacientele de vârstă fertilă, este rezonabil să se efectueze o tumorectomie (rezecție R0) cu conservarea țesutului rezidual al ovarului ipsilateral.

Bibliografie

- Alloush F, Bahmad HF, Lutz B, Poppiti R, Recine M, Alghamdi S, Goldenberg LE. *Brenner tumor of the ovary: A 10-year single institution experience and comprehensive review of the literature*. Med Sci (Basel). 2023;11(1):18.
- Pavlovic A, Glavina Durdov M, Lozic D, Skare Librenjak L, Alfirovic D. *Primary ovarian lymphoma and benign Brenner tumor*. Taiwan J Obstet Gynecol. 2016;55(1):138-9.
- Lang SM, Mills AM, Cantrell LA. *Malignant Brenner tumor of the ovary: Review and case report*. Gynecol Oncol Rep. 2017;22:26-31.
- Costeira FS, Félix A, Cunha TM. *Brenner tumors*. Br J Radiol. 2022;95(1130):20210687.
- Abe T, Saida T, Fujieda K, Inoue K, Satoh T, Nakajima T. *A case of Pseudo-Meigs' syndrome due to Brenner tumor*. Radiol Case Rep. 2023;18(3):1349-1352.
- Zhao Y, Mao X, Yao L, Shen J. *Computed tomography imaging features of benign ovarian Brenner tumors*. Oncol Lett. 2018;16(1):1141-1146.
- Yüksel D, Kılıç C, Çakır C, Kimyon Cömert G, Turan T, Ünlübilgin E, Boran N, Kayıkçıoğlu F, Koç S. *Brenner tumors of the ovary: clinical features and outcomes in a single-center cohort*. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2022;23(1):22-27.
- Zhang Y, Staley SA, Tucker K, Clark LH. *Malignant Brenner tumor of the ovary: Case series and review of treatment strategies*. Gynecol Oncol Rep. 2019;28:29-32.
- Zheng R, Heller DS. *Borderline Brenner tumor: A review of the literature*. Arch Pathol Lab Med. 2019;143(10):1278-1280.
- Montoriol PF, Hordonneau C, Boudinaud C, Molnar I, Abrial C, Kossai M. *Benign Brenner tumour of the ovary: CT and MRI features*. Clin Radiol. 2021;76(8):593-598.
- Ricotta G, Maulard A, Genestie C, Pautier P, Leary A, Chargari C, Candiani M, Morice P, Gouy S. *Brenner borderline ovarian tumor: A case series and literature review*. Ann Surg Oncol. 2021;28(11):6714-6720.
- Turgay B, Koyuncu K, Taşkın S, Ortaç UF. *Features of ovarian Brenner tumors: Experience of a single tertiary center*. Turk J Obstet Gynecol. 2017;14(2):133-137.
- Weinberger V, Minář L, Felsinger M, Ovesná P, Bednářková M, Čihalová M, Jandáková E, Hausnerová J, Chaloupková B, Zikán M. *Brenner tumor of the ovary - ultrasound features and clinical management of a rare ovarian tumor mimicking ovarian cancer*. Ginek Pol. 2018;89(7):357-363.
- Falkins AK, Palacios J, Xue WC. *Female genital tumours. WHO classification of tumours*. 5th ed. IARC Press; Lyon: 2020. Tumours of the ovary; Brenner tumour; pp. 71-72.
- Garofalo G, Bucella D, Thomas D, Buxant F. *Fertility-sparing surgery for borderline ovarian Brenner tumor and subsequent childbirth: First case report and a literature review*. Clin Case Rep. 2022;10(12):e6609.
- Heimbigner AM, Davaro EP, Schweteye K. *Benign brenner tumor in an ectopic ovary: A case report and review of literature*. Int J Gynecol Pathol. 2021;40(4):376-378.
- Abbas AM, Amin MT. *Brenner's tumor associated with ovarian mucinous cystadenoma reaching a huge size in postmenopausal woman*. J Cancer Res Ther. 2015;11(4):1030.
- Maghbool M, Samizadeh B. *Mixed mucinous cystadenoma with benign Brenner tumor in a huge ovarian mass, a case report and review of literature*. Int J Surg Case Rep. 2022;92:106859.
- Sah S, McCluggage WG. *Ovarian combined Brenner tumor, mucinous cystadenoma and struma ovarii: First report of a rare combination*. Int J Gynecol Pathol. 2019;38(6):576-580.
- Gaur JH, Hassan MJ, Elahi AA, Khetrpal S, Khan S, Jetley S. *Synchronous benign Brenner's tumor of ovary with leiomyoma and endometrial adenocarcinoma in a postmenopausal female*. J Cancer Res Ther. 2019;15(6):1418-1420.

VARIA

CZU: [618.19-006:618.3]-074-089.163

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.54>

FIABILITATEA INDICILOR CLINICI ŞI BIOCHIMICI LA BOLNAVELE CU CANCER AL GLANDELOR MAMARE ASOCIAT CU SARCINA ÎN PERIOADA PRE- ŞI POSTOPERATORIE

Corneliu URECHE, dr. în şt. med.

Spitalul „Repromed+”, Chişinău, Republica Moldova

*e-mail: ureche8cornel@gmail.com***Rezumat.**

Cancerul mamar are o tendinţă de creştere continuă anuală. Circa 1,5 milioane de femei fac cancer mamar anual în lume. Creşte şi ponderea cancerului mamar la femeile în perioada fertilă, dar şi a cancerului glandei mamare asociat cu sarcina (CGMaS) [1-4]. Patologia este asociată şi impune o abordare multidisciplinară (obstetrică, chirurgie, oncologie etc.). Indicii clinici şi biochimici la un statut somato-funcţional specific necesită a fi studiaţi şi de evidenţiat particularităţile sale. O problemă de studiu va fi şi schimbările metabolismului la bolnavele cu CGMaS şi gestoze.

Cuvinte cheie: cancer mamar asociat cu sarcina, fiabilitate, indici clinici şi biochimici, perioadă pre- şi postoperatorie, tratament chirurgical.

Summary. Reliability of clinical and biochemical indices in patients with breast cancer associated with pregnancy in the pre- and postoperative period.

Breast cancer has an annual increasing trend. About 1.5 million women get breast cancer every year in the world. The proportion of breast cancer in women during the fertile period, as well as pregnancy-associated mammary gland cancer (CGMaS), also increases [1-4]. The pathology is associated and requires a multidisciplinary approach (obstetrics, surgery, oncology, etc.). Clinical and biochemical indicators of a specific somato-functional status require to be studied and to record its particularities. A study issue will also be the changes in metabolism in patients with CGMaS and gestosis.

Key words: breast cancer associated with pregnancy, reliability, clinical and biochemical indices, pre- and postoperative period, surgical treatment.

Резюме. Достоверность клинико-биохимических показателей у больных раком молочной железы, связанным с беременностью в пред- и послеоперационном периоде.

Рак молочной железы (РМЖ) имеет непрерывную ежегодную тенденцию роста. Ежегодно в мире раком молочной железы заболевают около 1,5 миллиона женщин. Также увеличивается доля рака молочной железы у женщин в фертильный период, а также рака молочной железы, связанного с беременностью (РМЖсБ) [1-4]. Патология ассоциированная и требует мультидисциплинарного подхода. Необходимо изучить клинико-биохимические показатели конкретного сомато-функционального статуса и выявить его особенности, включая РМЖ и с гестозами.

Ключевые слова: рак молочной железы, ассоциированный с беременностью, достоверность, клинико-биохимические показатели, пред- и послеоперационный период, хирургическое лечение.

Introducere.

Bolnavele cu cancer mamar asociat cu sarcina prezintă un grup specific – cancer mamar la o vârstă fertilă, pe fondal de hiperstrogenemie, asociat cu sarcina, care are şi particularităţi specifice în dependenţă de trimestrul sarcinii, dar şi a maladiilor concomitente, a procesului tumoral TNM. Totodată la starea somato-funcţională a bolnavei se implică şi perioada postoperatorie specifică atât chirurgicală – mastectomie Madden, dar

şi rezolvarea sarcinii prin cezariană. În aceste condiţii, ne-am propus ca să studiem fiabilitatea indicilor clinico-biochimici în perioada pre- şi postoperatorie.

Material şi metode.

Grupul de cercetare l-au format bolnavele cu cancer al glandelor mamare asociat cu cancerul (N=44) şi grupul de control (N=50). Indicii au fost apreciaţi în dinamică după tratamentul chirurgical conform metodologiei cercetării.

Tabelul 1.

Fiabilitatea indicatorilor clinici și biochimici la bolnavele cu CGMaS în perioada pre- și postoperatorie

Indicatorii	Grupul de cercetare (N=42)				Grupul de control (N=50)			
	Până	După	t	p	Până	După	t	p
Nivelul hemoglobinei	96,08±0,63	100,7±0,49	4,91	<0,001	95,04±0,51	95,09±0,56	4,86	<0,001
Nivelul eritrocitelor	3,30±0,04	3,54±0,03	5,61	<0,001	3,23±0,06	3,30±0,07	5,49	<0,001
Nivelul leucocitelor	5,18±0,06	6,29±0,07	16,36	<0,001	4,91±0,04	6,87±0,08	11,48	<0,001
Viteza de sedimentare a eritrocitelor	16,74±0,31	17,63±0,29	1,95	>0,05	15,94±0,41	15,68±0,24	1,98	>0,05
Nivelul bilirubinei	18,54±0,05	18,96±0,03	5,14	<0,001	18,83±0,06	18,92±0,04	5,22	<0,001
Nivelul ureei	5,39±0,04	5,04±0,05	6,79	<0,001	5,42±0,06	5,37±0,07	6,30	<0,001
Nivelul glucozei	4,86±0,03	4,96±0,04	1,94	>0,05	4,98±0,04	5,01±0,03	1,97	>0,05
Conținutul total de proteine	67,12±0,31	69,2±0,26	4,21	<0,001	67,46±0,22	68,9±0,29	4,36	<0,001
Nivelul indicelui protrombinic	87,39±0,34	91,49±0,31	8,51	<0,001	88,21±0,23	90,2±0,24	8,64	<0,001
Timpul coagulării	4,81±0,03	5,26±0,03	18,67	<0,001	4,93±0,02	5,02±0,05	18,29	<0,001

Rezultatele studiului.

Indicatorii clinici și biochimici sunt prezentați în tabelul 1. Studiarea indicatorilor clinici și biochimici au demonstrat unele diferențe între grupul de cercetare și cel de control, dar și între dinamica lor până și după tratamentele chirurgicale. Nivelul hemoglobinei în grupul de cercetare și grupul de control a avut o pondere mai mare de 96,08±0,63, comparativ cu 95,09±0,51 ($p<0,001$) în grupul de control. Am putea deduce acest fapt stimulării procesului hematopoetic al fătului [5-7]. Nivelul eritrocitelor la bolnavele cu CGMaS a fost de 3,30±0,04, comparativ cu 3,23±0,06 ($p<0,001$) în grupul de control, care ar avea aceeași explicație. Și leucocitele au avut un indice de 5,18±0,06, față de 4,91±0,09 ($p<0,001$). E de menționat faptul, că deși bolnavele cu CGMaS dispun de un hipermetabolism, VSH la acest grup a evidențiat 16,74±0,31, față de 15,91±0,41 în grupul bolnavelor cu CGM fără graviditate. Bilirubina a fost detectată în grupul de cercetare la nivelul 18,54±0,05, față de 18,83±0,06 în grupul de control.

Concluzii.

Indicii clinici și biochimici la bolnavele cu cancer mamar asociat cu sarcina sunt determinați de fonul somato-funcțional al pacientei, de sarcină și trimestrul ei, fiziologie sau patologie, de procesul tumoral, TNM, de particularitățile morfo-metabolice, de maladiile concomitente etc.

Nivelurile indicilor hematologici și biochimici au avut o fiabilitate de $p<0,001$, iar dinamica vitezei de sedimentare a eritrocitelor și nivelul glucozei nu au avut schimbări semnificative ($p>0,05$).

Indicii clinici și biochimici în limitele normelor fiziologice a perioadei preoperatorii permit efectuarea tratamentului chirurgical în volum de mastectomie și cezariană la bolnavele cu cancer mamar asociat cu sarcina.

Sunt necesare cercetări ale metabolismului bolnavelor cu CGMaS și cu gestaze.

Bibliografie

1. Navrozoglou I., Vrekoussis T., Kontostolis E., Doulias V., Zervoudis S., Stathopoulos E.N., Zoras O., Paraskevidis E. *Breast cancer during pregnancy: Amini-review*. Eur. J. Surg. Oncol., 2008. - vol. 2. p. 260-269.
2. Pavlidis N., Pentheroudakis G. *The pregnant mother with breast cancer: diagnostic and therapeutic management*. Cans. Treat Reviews, 2005. vol. 31. p. 439-447.
3. Любченко Л. Н., Портной С. М., Поспехова Н. И и др. *Клинико-молекулярные аспекты наследственного рака молочной железы*. Молекулярн. медицина. 2007. № 1. с. 8-14.
4. Souadka, A., Zouhal, A. Souadka, F., Jalil, N., Benjelloun, S. *Cancers du sein et grossesse. A propos de 43 cas colligés à l'Institut National d'Oncologie entre 1985 et 1988*. Rev. Fr Gyneco-Obstet, 1994, 67-72.
5. Azim HA Jr, Santoro L, Russell-Edu W et al. *Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a meta-analysis of 30 studies*. Cancer Treat Rev 2012; 38: 834-842.
6. Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F et al. *Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes*. J Clin Oncol. 2010; 28: 683-689.
7. Brenner B, Avivi I, Lishner M. *Haematological cancers in pregnancy*. Lancet, 2012; 379: 580-587.

Recomandări pentru autori!

1. Revista „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” este o ediție științifică periodică, în care sunt publicate articole științifice de valoare fundamentală și aplicativă în domeniul medicinei ale autorilor din țară și de peste hotare, informații despre cele mai recente noutăți în știința și practica medicală, invenții și brevete obținute, teze susținute pentru titlul de doctor și de doctor habilitat, studii de cazuri clinice, recenzii de cărți și reviste, referate din literatura de specialitate, corespondențe (opinii, sugestii, scrisori).
2. Materialele ce se trimit pentru publicare la redacția revistei „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” vor include: varianta dactilografiată la două intervale cu mărimea caracterelor de 14 puncte, pe o singură față a foi, într-un singur exemplar (cu viza conducătorului instituției în care a fost elaborată lucrarea respectivă, confirmată prin ștampila rotundă) și două recenzii la articol, versiunea electronică pe CD în format Microsoft Word 6.0-10.0.
3. Manuscrisele, însoțite de o cerere de publicare din partea autorilor, vor fi prezentate la redacția revistei pe adresa: MD-2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare 1, et. 3, biroul 330, tel.: 27-07-57.
4. Nu vor fi primite pentru publicare articole ce au apărut în alte publicații medicale.
5. Una și aceeași persoană poate să publice în paginile revistei (poate fi autor sau coautor) nu mai mult de trei articole.
6. Articolele vor cuprinde în ordinea respectivă următoarele elemente:
 - a) titlul concis, reflectând conținutul lucrării;
 - b) numele și prenumele complet ale autorului, titlurile profesionale și științifice, denumirea instituției unde activează autorul;
 - c) introducere, materiale și metode, rezultate, discuții și concluzii, bibliografie;
 - d) rezumatele în limbile română, engleză și rusă cu titlul tradus (obligatoriu);
 - e) referințele bibliografice, care vor include obligatoriu: autorii (numele și inițiala prenumelui), titlul articolului citat (în limba originală), revista (cu prescurtarea internațională), anul apariției, volumul, numărul paginilor. Ex.: 1. Devaney E.J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*. Ann. Thorac. Surg., 2001; 72(3):854-8.
7. Dimensiunile textelor (inclusiv bibliografia) nu vor depăși 11 pagini pentru un referat general, 10 pagini pentru o cercetare originală, 5 pagini pentru o prezentare de caz, 1 pagină pentru o recenzie, 1 pagină pentru un rezumat al unei lucrări publicate peste hotarele republicii. Dimensiunea unei figuri sau a unui tabel va fi de cel mult 1/2 pagină tip A4, iar numărul tabelor și al figurilor din text va fi de cel mult jumătate minus unu din numărul paginilor dactilografiate.
8. Fotografiele, desenele vor fi de calitate, fiind prezentate în original (sau scanate la o rezoluție de 300 dpi în format TIFF).
9. Articolele ce nu corespund cerințelor menționate vor fi returnate autorilor pentru modificările necesare.
10. Redacția nu poartă răspundere pentru veridicitatea materialelor publicate.

COLEGIUL DE REDACȚIE

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 (мнения, предложения, письма).
2. Материалы для публикации направляются в редакцию „Вестника 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:
 - a) краткое название статьи, отражающее содержание работы;
 - b) полное имя и фамилия автора (ов), профессиональные и ученые звания, название учреждения, где работает автор;
 - c) введение, материалы и методы, результаты, обсуждение и выводы, список литературы;
 - d) статьи должны содержать резюме на румынском, русском и английском языках вместе с переведенным названием (обязательно);
 - e) 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 A4, 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, не соответствующие требованиям, указанным выше, будут возвращены авторам для доработки.
10. 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) Summary in Romanian, English and Russian including the obligatory translated title.
 - 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 1/2 A4 page, and the numbers of the tables and figures from the text must be 1/2 -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 which does not correspond to mentioned request will be sent back to the authors to be performed the necessary modification.
10. The redaction does not have the responsibility for data validity of published materials.

COLLEGIUM FOR REDACTION.

**Lista fondatorilor
publicației periodice „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei.
Științe Medicale”**

- 1. Academia de Științe a Moldovei.**
Adresa juridică: MD 2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 1.
- 2. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.**
Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 165.
- 3. Universitatea Liberă Internațională din Moldova.**
Adresa juridică: MD 2012, Chișinău, str. Vlaicu Pârcălab, 52.
- 4. IMSP Institutul Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”.**
Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 29.
- 5. Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie.**
Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Academiei, 1
- 6. IMSP Institutul de Cardiologie.**
Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 20.
- 7. IMSP Institutul Oncologic.**
Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 30.
- 8. IMSP Institutul Mamei și Copilului.**
Adresa juridică: MD 2060, str. Burebista, 93.
- 9. IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”**
Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. C. Vîrnav, 13.
- 10. IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie.**
Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Korolenko, 2.
- 11. IMSP Institutul de Medicină Urgentă.**
Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, str. T. Ciorbă, 1.

DRAGI CITITORI,

„Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” oferă spațiu publicitar întreprinderilor de fabricare a preparatelor medicamentoase autorizate, pentru a atrage interesul public asupra producției lor, organizațiilor care se ocupă cu importul și exportul medicamentelor, instituțiilor de cercetări științifice în domeniile medicinei, în scopul popularizării activității lor și a realizărilor obținute, instituțiilor curativ-profilactice, pentru a face reclamă mijloacelor terapeutice, metodelor de tratament tradiționale și moderne, experienței avansate, și altor organizații.

Format 60x84/8
Coli de tipar 39,25
Tiraj ex. 215

Tipografia "Căpățina Print" SRL
str. Columna, 170