

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

2(79)/2024

**Revista este consacrată aniversării a 65 de ani de la fondarea
Institutului 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 specialiști în domeniile respective.
Articolele publicate în Buletin reflectă punctele de vedere ale semnatărilor, care poartă răspundere
pentru conținutul lor.

Articolele pot fi accesate on-line pe site-ul revistei <https://bulmed.md>

CHIȘINĂU • 2024

REDACTOR-ŞEF

Mereuță Ion, prof. univ., Institutul de Fiziologie și Sănătate, 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 Groppa, 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 Sănătate, Academia de Științe Medicale „Gheorghe Țibină”, Chișinău, 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.
Ȑopol 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.
Zapuhlii 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.
Ghicue 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)
Șpinu 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 School, Iraklion, 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.
Capros 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 Draganuc”, 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.
Cobăleanski Oleg, prof. univ., USMF „Nicolae Testemițanu” R. M.
SECRETAR RESPONSABIL AL REVISTEI
Poleacova Lilia, dr., Institutul de Fiziologie și Sănătate, Academia de Științe Medicale „Gheorghe Țibină”, Chișinău, 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 Sănătate, Academia of Medical Sciences „Gheorghe Țibină”, Chișinău, 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 Groppa, 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 Sănătate, Academia de Științe Medicale „Gheorghe Țibină”, Chișinău, 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.
Ȑopol 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.
Zapuhlii 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.
Ghicue 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)
Șpinu 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, Iraklion, 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.
Șandru 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 Phthiopneumology "Chiril Draganuc", 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, Russian Federation.
Cobăleanski Oleg, univ. Prof., SUMPh „Nicolae Testemițanu” R. M.
EXECUTIVE SECRETARY OF THE JOURNAL
Poleacova Lilia, dr., Institute of Physiology and Sănătate, Academia de Științe Medicale „Gheorghe Țibină”, Chișinău, 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

Эмил 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. унив.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.
Ȑопол 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 Фундеи, 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)
Спиу Ну Константин, проф. унив., др. хаб., Национальный центр общественного здоровья, Р. М.
Том Ян, прф. унив., Университет Джорджа Вашингтона, Вашингтон, США.
Караману Марианна, проф. унив., Мед. факультет Критского университета для инвалидов, Ираклион, Греция
Плуин 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 Анатолий, 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

Elena Tudor. Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” – file de istorie

STUDII ȘI SINTEZE

Nicolai Nalivaico, Valentina Vilc. Rolul examinărilor radiologice în depistarea precoce a tuberculozei pulmonare în Republica Moldova.

Nicolai Nalivaico, Valentina Vilc Ionel Balan, Svetlana Doltu. Noi abordări în depistarea tuberculozei: implementarea instalațiilor radiologice ultraportabile dotate cu tehnologia de detectare asistată de computer (CAD).

Nuriya Salimova, Dmitry Gryadunov. Caracteristicile genetice moleculare ale tulpinilor de *Mycobacterium tuberculosis* izolate de la pacienții cu tuberculoză nou identificați din Republica Azerbaidjan.

Nelly Ciobanu. Discrepanțe dintre rezultatele testării sensibilității *M.tuberculosis* prin metode fenotipice și genotipice.

Irada Akhundova, Kenul Kerimova, Gulzar Aliyeva, Gunay Aliyeva, Gamar Akhmedzade, Lala Amiraslanova. Influența nivelurilor de acid uric asupra riscului de boli respiratorii cronice: analiza diferențelor de vârstă și sex.

Irada Akhundova, Kenul Karimova, Gulzar Aliyeva, Amina Barkhalova. Analiza prevalenței și a tipurilor de evenimente adverse la medicamente.

SUMMARY

Elena Tudor. The Institute of Phthisiopneumology "Chiril Draganiuc" – history pages.

STUDIES AND SYNTHESIS

Nicolai Nalivaico, Valentina Vilc. The role of radiological examinations in the early detection of pulmonary tuberculosis in the Republic of Moldova

Nicolai Nalivaico., Valentina Vilc Ionel Balan, Svetlana Doltu. New approaches in tuberculosis detection: the implementation of ultraportable radiological facilities equipped with computer-aided detection (CAD) technology.

Nuriya Salimova, Dmitry Gryadunov. Molecular genetic characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated from newly identified tuberculosis patients in the Republic of Azerbaijan.

Nelly Ciobanu. Discrepancies between the results of *M.tuberculosis* susceptibility testing by phenotypic and genotypic methods.

Irada Akhundova, Kenul Kerimova, Gulzar Aliyeva, Gunay Aliyeva, Gamar Akhmedzade, Lala Amiraslanova. The Impact of Uric Acid Levels on the Risk of Chronic Respiratory Diseases: Analysis of Age and Gender Differences.

Irada Akhundova, Kenul Karimova, Gulzar Aliyeva, Amina Barkhalova. Analysis of the Prevalence and Types of Adverse Drug Reactions.

СОДЕРЖАНИЕ

Елена Тудор. Институт Фтизиопневмологии "Кирилл Драганиук" – страницы истории.

ИССЛЕДОВАНИЯ И СИНТЕЗ

Николай Наливайко Вилк Валентина. Роль рентгенологических исследований в раннем выявлении туберкулеза легких в Республике Молдова

Николай Наливайко, Валентина Вилк, Ионел Балан, Светлана Долту. Новые подходы в выявлении туберкулеза: внедрение ультрапортативных радиологических установок, оснащенных технологией компьютерного обнаружения (CAD).

Нурия Салимова, Дмитрий Грядунув. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от впервые выявленных больных туберкулезом в Республике Азербайджан.

Нелли Чобану. Расхождения результатов тестирования *M.tuberculosis* фенотипическими и генотипическими методами.

Ирада Ахундова, Кенюль Керимова, Гюльзар Алиева, Гюнай Алиева, Гамар Ахмедзаде, Лала Амирасланова. Влияние уровня мочевой кислоты на риск хронических респираторных заболеваний: анализ возрастных и гендерных различий.

Ирада Ахундова, Кенюль Керимова, Гюльзар Алиева, Амина Бархалова. Анализ распространенности и типов побочных реакций на лекарственные препараты.

10

18

24

30

37

42

47

Gulbala Hajiyeve, Emiliya Abdullayeva, Nazila Murquzova. Eficacitatea medicamentelor noi anti-tuberculoase în tratamentul tuberculozei cu rezistență extinsă.

Elena Tudor. Studiarea activității fagocitare și metabolice a leucocitelor neutrofile la pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare

Tatiana Osipov. Aspecte clinico-imagistice a pacienților în dublă provocare: tuberculoză și COVID-19.

Stela Kulcițkaia, Constantin Iavorschi, Elena Tudor, Lilia Chiosea, Alina Tomșa. Formele clinice, depistarea și diagnosticul tuberculozei la copii în perioada pandemiei și postpandemică COVID-19.

Vladimir Mișin, Anastasia Mișina, Dmitri Lejneve. Rezultatele și consecințele COVID-19 în comorbiditatea tuberculozei și a infecțiilor respiratorii oportuniste în stadiile târzii ale infecției cu HIV cu imunodeficiență.

Natalia Cernei. Aspecte clinico-evolutive și de tratament a pacienților cu COVID-19 internați în unitatea de terapie intensivă.

Alina Malic, Adriana Niguleanu, Tatiana Osipov, Evelina Lesnic, Marina Stanceva.

Particularitățile clinico-radiologice ale tuberculozei pulmonare în dependență de metodele de depistare în contextul epidemiologic actual.

Gulbala Hajiyeve, Emiliya Abdullayeva, Nazila Murquzova. Efficacy of New Antituberculosis Drugs in Patients with Extensive Drug Resistance.

Elena Tudor. Studying the phagocytic and metabolic activity of neutrophil leukocytes in patients with relapsed pulmonary tuberculosis.

Tatiana Osipov. The clinical and imaging features in patients with double challenge: tuberculosis and COVID-19.

Stela Kulcițkaia, Constantin Iavorschi, Elena Tudor, Lilia Chiosea, Alina Tomsa. Clinical forms, detection and diagnosis of tuberculosis in children during the pandemic and post-pandemic period of COVID-19.

Vladimir Mishin, Anastasia Mishina, Dmitry Lezhnev. Outcomes and consequences of COVID-19 in comorbidity of tuberculosis and opportunistic respiratory infections in the late stages of HIV infection with immunodeficiency.

Natalia Cernei. Clinical-evolutionary and treatment aspects of patients with COVID-19 admitted in the intensive therapy unit.

Alina Malic, Adriana Niguleanu, Tatiana Osipov, Evelina Lesnic, Marina Stanceva.

Clinical and radiological peculiarities of pulmonary tuberculosis according to the detection methods in the actual epidemiological context.

Гольбала Гаджиев, Эмилия Абдуллаева, Назила Мургузова. Эффективность применения новых противотуберлезных препаратов у больных с широкой лекарственной устойчивостью.

Елена Тудор. Изучение фагоцитарной и метаболической активности нейтрофильных лейкоцитов у больных туберкулезом легких с рецидивом.

Татьяна Осипов. Клинико-рентгенологические характеристики пациентов при двойной проблеме: туберкулез и COVID-19.

Стела Кулчицкая, Константин Яворский, Елена Тудор, Лилия Киоса, Алина Томша. Клинические формы, выявление и диагностика туберкулеза у детей в пандемический и постпандемический COVID-19 период.

Владимир Мишин, Анастасия Мишина, Дмитрий Лежнев. Исходы и последствия COVID-19 при коморбидности туберкулеза и оппортунистических инфекций органов дыхания на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом.

Наталья Черней. Клинико-эволюционные и лечебные аспекты пациентов с COVID-19 госпитализированных в отделении интенсивной терапии.

Алина Малик, Адриана Нигуляну, Татьяна Осипова, Эвелина Лесник, Марина Станчева. Клинико-рентгенологические особенности туберкулеза легких в зависимости от метода выявления в современном эпидемиологическом контексте.

52

55

61

65

70

77

82

Marina Lozovskaia, Natalya Nikiforenko, Leila Midaeva, Elena Vasilieva, Iulia Yarovaia. Evaluarea efectului de prevenție al vaccinului BCG la copiii expuși la tuberculoză.

Yulia Yarovaia, Marina Lozovskaia, Svetlana Krilova, Elena Vasilyeva, Ludmila Klocikova, Ghenadie Stepanov. Evaluarea aportului de vitamina D la copiii cu infecție tuberculoasă.

Igor Glushakov, Marina Lozovskaia, Elena Vasilyeva, Yulia Yarovaia. Tratatamentul preventiv controlat al tuberculozei la copii.

Olga Shevchenko, Lilia Todoriko, Elena Tudor, Iryna Ovcharenko, Sergiy Ovcharenko, Olga Pohorielova. Dinamica markelor de fibroza pe fundalul tratamentului co-infecției TB/HIV.

Corina Rotaru-Lungu. Reactivitatea imunologică și alergologică la copii cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii: efectul tratamentului complex.

Petru Gurău, Oleg Arnaut, Eusebiu Sencu, Dumitru Sofroni. Chirurgia prin endoscopie flexibilă laser a cancerului glotic precoce cu afectarea comisurii anterioare.

Svetlana Șciuca, Aliona Cottoman. Evaluarea factorilor de risc prenatali la copiii cu displazie bronhopulmonară.

Vladimir Cazacov, Dumitru Cazacu, Alexandru Ferdohleb, Kalina Bugor, Mariana Ouș, Vlad Moisei. Modificări perioperatorii privind calitatea vieții la pacienții cirofici cu splenopatie portală de interes chirurgical.

Marina Lozovskaya, Natalya Nikiforenko, Leila Midaeva, Elena Vasilieva, Iulia Yarovaya. Assessment of the preventive effect of BCG vaccine in children exposed to tuberculosis.

Yulia Yarovaya, Marina Lozovskaya, Svetlana Krylova, Elena Vasilyeva, Ludmila Klocikova, Ghenadie Stepanov. Assessment of Vitamin D Status in Children with Tuberculosis Infection.

Igor Glushakov, Marina Lozovskaya, Elena Vasilyeva, Yulia Yarovaya. Controlled preventive treatment of tuberculosis in childhood

Olga Shevchenko, Lilia Todoriko, Helen Tudor, Iryna Ovcharenko, Sergiy Ovcharenko, Olga Pohorielova. Dynamics of fibrosis markers on the background of TB/HIV co-infection treatment.

Corina Rotaru-Lungu. Immunological and allergic reactivity in children with toxocariasis and respiratory conditions: the effect of combined treatment.

Petru Gurau, Oleg Arnaut, Eusebiu Sencu, Dumitru Sofroni. Flexible endoscopic laser surgery of early glottic carcinoma affecting the anterior commissure.

Svetlana Sciuca, Aliona Cottoman. Evaluation of prenatal risk factors in children with bronchopulmonary dysplasia.

Vladimir Cazacov, Dumitru Cazacu, Alexandru Ferdohleb, Kalina Bugor, Mariana Ouș, Vlad Moisei. Perioperative changes in quality of life in cirrotic patients with portal splenopathy of surgical interest.

Марина Лозовская, Наталья Никифорова, Лейла Мидеева, Елена Васильева, Юлия Яровая. Оценка профилактического действия вакцины БЦЖ у детей в очагах туберкулезной инфекции

Юлия Яровая, Марина Лозовская, Светлана Крылова, Елена Васильева, Людмила Клочкова, Геннадий Степанов. Оценка обеспеченности витамином D детей с туберкулезной инфекцией.

Игорь Глушаков, Марина Лозовская, Елена Васильева, Юлия Яровая. Контролируемое профилактическое лечение туберкулеза в детском возрасте.

Ольга Шевченко, Лилия Тодорико, Елена Тудор, Ирина Овчаренко, Сергей Овчаренко, Ольга Позорелова. Динамика маркеров фиброза на фоне лечения ко-инфекции ВИЧ/ТБ

Корина Ротару-Лунгу. Иммунологическая и аллергическая реактивность у детей с токсокарозом ассоциированным с респираторными заболеваниями: эффект комплексного лечения.

Петру Гурэу, Олег Арнаут, Еусебиу Сенку, Думитру Софрони. Гибкая эндоскопическая лазерная хирургия раннего рака среднего отдела гортани, поражающего переднюю комиссуру.

Светлана Щука, Алёна Котоман. Оценка пренатальных факторов риска у детей с бронхолегочной дисплазией.

Владимир Казаков, Думитру Казаку, Александру Фердохлеб, Калина Бугор, Мариана Оуш, Влад Моисей. Изменения качества жизни у больных циррозом печени и портальной спленопатией.

85

90

95

99

104

109

112

116

Adrian Hotineanu, Anatol Cazac, Monacu Mihaela. Pancreatita cronică – diagnostic și tratament miniminvasiv endoscopic.

Dumitru Casian, Alexandru Predenciuc, Vasile Culiuc.

„Traseul” preoperator al pacienților și cauzele reținerii revascularizării în ischemia acută a extremităților inferioare.

Călugăreanu Carolina. Factorii de risc infecțioși materni în realizarea infecției intrauterine la nou-născutul prematur.

Ala Curteanu, Svetlana Șciuca, Oleg Lozan. Trendurile istorice și prognozarea indicatorilor sănătății copilului cu vârsta de 0-5 ani.

Constantin Pisarenco, Mihaela Manea. Probleme etice și juridice ale consimțământului informat al pacientului: Cum să evităm erorile.

Adrian Hotineanu, Anatol Cazac, Monacu Mihaela. Chronic pancreatitis – diagnostic and mini-invasive endoscopic treatment.

Dumitru Casian, Alexandru Predenciuc, Vasile Culiuc.

The preoperative "route" of patients and the causes of delay in revascularization for acute lower limb ischaemia.

Calugareanu Carolina. Maternal infectious risk factors in intrauterine infection in premature newborn.

Ala Curteanu, Svetlana Șciuca, Oleg Lozan. Historical trends and forecast of health indicators of a child under 5 years.

Constantin Pisarenco, Mihaela Manea. Ethical and Legal Issues of Informed Patient Consent: How to Avoid Mistakes.

Хотиняну Адриан, Казак Анато́л, Монаку Михаела. Хронический панкреатит – мини-инвазивное эндоскопическое лечение.

Дмитрий Касьян, Александр Преденчук, Василий Кулюк.

Предоперационный «маршрут» больных и причины задержки реvascularизации при острой ишемии нижних конечностей.

Кэлугэрянэ Каролина. Материнские инфекционные факторы риска при внутриутробной инфекции у недоношенного новорожденного.

Ала Куртяну, Светлана Щука, Олег Лозан. Исторические тенденции и прогноз показателей здоровья детей в возрасте 0-5 лет.

Константин Писаренко, Михаела Маня. Этические и юридические проблемы информированного согласия пациента: как избежать ошибок.

REFERATE GENERALE

Ion Haidarlî, Constantin Pisarenco. Reglementarea etico-juridică a investigațiilor morfopatologice în ftiziopneumologie: limitele consimțământului pacientului

Oxana Plamadeala, Valentina Vilc, Serghei Pisarenco. Co-infecția TB/HIV: factori de risc și provocări pentru sistemul de sănătate.

Oxana Plamadeala, Valentina Vilc, Serghei Pisarenco. Creșterea nivelului de aderență la tratamentul co-infecției TB/HIV: o abordare multidisciplinară.

REVIEWS

Ion Khaydarly, Constantin Pisarenco. Ethical and Legal Regulation of Pathomorphological Investigations in Phthisiopneumology: Limits of Patient Consent.

Oxana Plamadeala, Valentina Vilc, Serghei Pisarenco. TB/HIV Coinfection: Risk Factors and Healthcare Challenges.

Oxana Plamadeala, Valentina Vilc, Serghei Pisarenco. Enhancing Treatment Adherence in TB/HIV: A Multidisciplinary Approach.

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Ион Хайдарлы, Константин Писаренко. Этико-правовое регулирование патоморфологических исследований в фтизиопульмонологии: границы согласия пациента.

Оксана Пламадяла, Валентина Вильк, Сергей Писаренко. Коинфекция ТБ/ВИЧ: факторы риска и вызовы для здравоохранения.

Оксана Пламадяла, Валентина Вильк, Сергей Писаренко. Повышение уровня приверженности к лечению коинфекции ТБ/ВИЧ: мультидисциплинарный подход.

121

128

134

139

144

150

158

162

- Constantin Martîniuc, Serghei Pisarenco, Aliona David, Oxana Plamadeala, Victoria Nicolaev.** Prelungirea intervalului QT în co-infecția TB/HIV: interacțiuni medicamentoase, riscuri și recomandări clinice. **166**
- Constantin Pisarenco, Oxana Plamadeala.** Interacțiunea etică și juridică a medicilor de familie cu pacienții cu co-infecție TB/HIV. **170**
- Mihaela Manea, Constantin Pisarenco, Victoria Nicolaev, Irina Voloșciuc, Eugenia Cheianu.** Conflictele în mediul medical: cauze, diagnosticare și strategii de rezolvare. **176**
- Mihaela Manea, Constantin Pisarenco, Serghei Pisarenco.** Standard de management al riscurilor în medicină: importanța experienței Uniunii Europene și a Statelor Unite ale Americii pentru Republica Moldova. **182**
- Nadejda Pisarenco.** Inteligența artificială în diagnosticul radiologic al bolilor pulmonare. **188**
- Nadejda Pisarenco.** Etica și deontologia în activitatea profesională a medicului radiolog. **193**
- Adriana Niguleanu, Cristina Gumeniuc, Alina Malic, Tatiana Osipov, Evelina Lesnic, Raisa Ceban, Constantin Iavorschi, Albina Brumaru, Lidia Rîvneac, Elena Tudor.** Caracteristicile tuberculozei cu multiple localizări. **199**
- Evghenia Cula.** Noi abordări în tratamentul tuberculozei drogrezistente. **203**
- Konstantin Martynyuk, Sergey Pisarenco, Aliona David, Oxana Plamadeala, Victoria Nikolaev.** QT Interval Prolongation in TB/HIV Coinfection: Drug Interactions, Risks, and Clinical Recommendations. **166**
- Constantin Pisarenco, Oxana Plamadeala.** Ethical and Legal Interaction of Family Physicians with TB/HIV Co-infected Patients. **170**
- Mihaela Manea, Constantin Pisarenco, Victoria Nicolaev, Irina Voloșciuc, Eugenia Cheianu.** Conflicts in the Medical Environment: Causes, Diagnosis, and Resolution Strategies. **176**
- Mihaela Manea, Constantin Pisarenco, Serghei Pisarenco.** Risk Management Standards in Medicine: The Importance of the Experience of the European Union and the United States for the Republic of Moldova. **182**
- Nadejda Pisarenco.** Artificial Intelligence in Radiological Diagnosis of Lung Diseases. **188**
- Nadejda Pisarenco.** Ethics and Deontology in the Professional Activity of a Radiologist. **193**
- Адриана Нигуляну, Кристина Гумениук, Алина Малик, Татьяна Осипов, Эвелина Лесник, Раиса Чебан, Константин Яворский, Альбина Брумару, Лидия Рывняк, Елена Тудор.** Особенности туберкулеза с множественной локализацией. **199**
- Евгения Кула.** Новые подходы в лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза. **203**
- Константин Мартынюк, Сергей Писаренко, Алена Давид, Оксана Пламадяла, Виктория Николаев.** Удлинение QT при коинфекции ТБ/ВИЧ: лекарственные взаимодействия, риски и клинические рекомендации. **166**
- Константин Писаренко, Оксана Пламадяла.** Этико-правовое взаимодействие семейных врачей и пациентов с коинфекцией ТБ/ВИЧ. **170**
- Михаела Маня, Константин Писаренко, Виктория Николаев, Ирина Волощук, Евгения Кеяну.** Конфликты в медицинской среде: причины, диагностика и стратегии решения. **176**
- Михаела Маня, Константин Писаренко, Сергей Писаренко.** Стандарты управления рисками в медицине: важность опыта Европейского Союза и Соединенных Штатов Америки для Республики Молдова. **182**
- Надежда Писаренко.** Искусственный интеллект в рентгенодиагностике заболеваний легких. **188**
- Надежда Писаренко.** Этика и деонтология в профессиональной деятельности врача-радиолога. **193**

Julia Ghelis, Aurelia Ustian, Constantin Iavorschi. Impactul tuberculozei la adolescenți în contextul actual al sănătății publice.

Julia Ghelis, Aurelia Ustian, Constantin Iavorschi. Impact of Tuberculosis in Adolescents in the Current Public Health Context.

Юлия Гелис, Аурелия Устиан, Константин Яворский. Влияние туберкулеза на подростков в современном контексте общественного здравоохранения.

206

Eugenia Vasilache, Lucia Turcan, Lilia Podgurschi, Ina Guțu, Anastasia Caracaș, Maria Mihalachi-Anghel, Nicolae Bacinschi. Afecțiunile pulmonare induse de medicamente.

Eugenia Vasilache, Lucia Turcan, Lilia Podgurschi, Ina Guțu, Anastasia Caracaș, Maria Mihalachi-Anghel, Nicolae Bacinschi. Drug-induced lung diseases.

Евгения Василаче, Лучия Цуркан, Лилия Подгурски, Ина Гуцу, Анастасия Каракаш, Николае Бачински. Лекарственно-индуцированные заболевания легких.

210

Paraschiva Postolache, Costantin Ghimuș, Vlad-Florin Oiegar, Cătălina-Florina Oiegar. Recuperarea respiratorie integrată: abordări multidisciplinare și rezultate clinice în managementul afecțiunilor pulmonare cornice.

Paraschiva Postolache, Costantin Ghimuș, Vlad-Florin Oiegar, Cătălina-Florina Oiegar. Integrated respiratory rehabilitation: multidisciplinary approaches and clinical outcomes in the management of chronic lung diseases.

Параскива Постолаке, Константин Гимуш, Влад-Флорин Ойегар, Каталина-Флорина Ойегар. Комплексная респираторная реабилитация: междисциплинарные подходы и клинические результаты в лечении хронических заболеваний легких.

215

Ina Pogonea, Maria Mihalachi-Anghel, Tatiana Timercan, Artiom Jucov, Silvia Stratulat, Alisa Tăbîrță, Victoria Chihai, Gheorghe Ștefanetș, Liviu Mereacri. Efectele glucocorticosteroizilor și particularitățile lor de utilizare la sportive.

Ina Pogonea, Maria Mihalachi-Anghel, Tatiana Timercan, Artiom Jucov, Silvia Stratulat, Alisa Tabirtsa, Victoria Chihai, Gheorghe Ștefanets, Liviu Mereacri. The effects of glucocorticosteroids and their specific usage in athletes.

Ина Погоня, Мария Михалаки-Ангел, Татьяна Тимеркан, Артем Жуков, Сильвия Стратулат, Алиса Тэбырцэ, Виктория Кихай, Георгий Штефанец, Ливиу Мереакри. Эффекты глюкокортикостероидов и их специфическое применение у спортсменов.

224

Ina Pogonea, Ana Barcaru, Nicolae Bacinschi. Efectele imunomodulatoare și antiinflamatoare ale macrolidelor.

Ina Pogonea, Ana Barcaru, Nicolae Bacinschi. The immunomodulatory and anti-inflammatory effects of macrolides.

Инна Погоня, Анна Баркару, Николай Бачински. Иммуномодулирующие и противовоспалительные эффекты макролидов.

229

Dan Croitoru, Victor Andronachi, Ecaterina Pavlovschi, Sergiu Vișnevschi, Ana-Maria Dumitrașco. Antibioterapia la pacienții neurochirurgicali în calitate de trișor al barierei hemato-encefalice – se merită?

Dan Croitoru, Victor Andronachi, Ecaterina Pavlovschi, Sergiu Vișnevschi, Ana-Maria Dumitrașco. Antibiotherapy in neurosurgical patients as a blood-brain barrier cheater – is it worth it?

Дан Кройтору, Виктор Андронаки, Екатерина Павловски, Сергей Вишневский, Ана-Мария Думитрашко. Антибиотикотерапия у нейрохирургических пациентов как средство обхода гематоэнцефалического барьера – оправдано ли это?

233

Constantin Martîniuc. Beneficiile utilizării neбивололу la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică.

Constantin Martiniuc. Benefits of utilisation of neбиволол in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

Константин Мартынюк. Позитивные эффекты небиволола у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями лёгких.

237

Anna Moscovciuc, Diana Condrățchi, Irina Șincarenco, Larisa Procopișin, Iurie Simionică. Comorbiditatea COVID-19 – BPOC: particularități și evoluție.

Diana Condrățchi, Serghei Pisarenco, Constantin Martîniuc, Larisa Procopișin, Corina Rotaru-Lungu. Impactul COVID-19 asupra BPOC: complicații pe termen scurt și consecințe pe termen lung.

Olga Sclifos, Valentina Vilc, Constantin Iavorschi, Oxana Plamadeala. Abordări noi în diagnosticul infecției tuberculoase.

Ana Mișina, Elina Șor, Igor Mișin. Endometrioza pancreatică.

CAZURI CLINICE

Svetlana Șciuca, Iana Coropceanu, Rodica Selevestru, Jana Bernic, Victor Rascov, Eva Gudumac. Lobul venei azygos cu debut în context de aspirație de corp străin în căile respiratorii la copil.

Inga Harghel, Elena Samohvalov, Diana Lupu. Caz rar de poliserozita tuberculoasă.

Ana Mișina, Virgil Petrovici, Ala Suman. Chist epidermoid primar al clitorisului.

Ana Mișina, Patricia Harea, Liliana Fuior-Bulhac, Ala Suman. Chistul ductului Gartner.

VARIA

Anna Moscovciuc, Diana Condrățchi, Irina Sincarenco, Larisa Procopisin, Iurie Simionica. Comorbidity of COVID-19 – COPD: Characteristics and Evolution.

Diana Condrățchi, Serghei Pisarenco, Constantin Martiniuc, Larisa Procopisin, Corina Rotaru-Lungu. The Impact of COVID-19 on COPD: Short-Term Complications and Long-Term Consequences.

Olga Sclifos, Valentina Vilc, Constantin Iavorschi, Oxana Plamadeala. New approaches in the diagnosis of tuberculous infection.

Anna Mishina, Elina Shor, Igor Mishin. Pancreatic endometriosis.

CASE REPORTS

Svetlana Sciuca, Iana Coropceanu, Rodica Selevestru, Jana Bernic, Victor Rascov, Eva Gudumac. The azygos lobe with onset in the context of aspiration of a foreign body in the airways in a child.

Inga Harghel, Elena Samohvalov, Diana Lupu. A rare case of tuberculous polyserositis.

Anna Mishina, Virgil Petrovici, Ala Suman. Primary epidermoid cyst of the clitoris.

Anna Mishina, Patricia Harea, Liliana Fuior-Bulhac, Ala Suman. Gartner duct cyst.

VARIES

Анна Московчук, Диана Кондрачки, Ирина Шинкаренко, Лариса Прокопишин, Юрий Симионикэ. Коморбидность COVID-19 – ХОБЛ: характеристика и эволюция

Диана Кондрачки, Сергей Писаренко, Константин Мартынюк, Лариса Прокопишин, Корина Ротару-Лунгу. Воздействие COVID-19 на хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ): краткосрочные осложнения и долгосрочные последствия.

Ольга Склифос, Валентина Вильк, Константин Яворский, Оксана Пламадяла. Новые подходы в диагностике туберкулезной инфекции.

Анна Мишина, Элина Шор, Игорь Мишин. Эндометриоз поджелудочной железы.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Светлана Щука, Яна Коропчану, Родика Селевестру, Жанна Берник, Виктор Раишков, Ева Гудумак. Доля вены аzyгос с дебютом в контексте аспирации инородного тела в респираторном тракте у ребенка.

Инга Харгел, Елена Самохвалов, Диана Лупу. Редкий случай туберкулезного полисерозита.

Ана Мишина, Виржил Петрович, Ала Суман. Первичная эпидермоидная киста клитора.

Ана Мишина, Патриция Харя, Лилиана Фуйор-Булгак, Ала Суман. Киста протока Гартнера.

РАЗНОЕ

242

247

253

256

261

264

268

271

274

C.Z.U.: 61(091)

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.01>

INSTITUTUL DE FIZIOPNEUMOLOGIE „CHIRIL DRAGANIUC” – FILE DE ISTORIE

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

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

e-mail: elenatudor.ifp@gmail.com

Rezumat.

În articol sunt relatate file de istorie care cuprinde informație de la fondarea institutului, la 01.10.1959, Institutul Moldovenesc de Cercetări Științifice în Tuberculoză pînă la etapa actuală – Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, care a devenit o instituție medicală strategică cu activitate științifico-practică și curativ-profilactică, specializată în epidemiologia, diagnosticul, tratamentul și recuperarea medico-socială a pacienților cu tuberculoză și boli pulmonare nespecifice. Elaborează strategii de dezvoltare, coordonează managementul și evaluează serviciul de ftiziopneumologie, monitorizează și evaluează implementarea PNRT. Reforma Serviciului de Ftiziopneumologie și a Institutului de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” continuă.

Cuvinte-cheie: Ftiziopneumologie, institut, tuberculoză, epidemiologie.

Summary. The Institute of Phthiopneumology „Chiril Draganiuc” – history pages.

The article presents historical information from the founding of the institute on 01.10.1959, the Moldovan Institute for Scientific Research in Tuberculosis, to the current stage -the Institute of Physiopneumology “Chiril Draganiuc”, which has become a strategic medical institution with scientific-practical and curative-prophylactic activity, specializing in epidemiology, diagnosis, treatment and medical-social recovery of patients with tuberculosis and non-specific lung diseases. It develops development strategies, coordinates management and evaluates the phthiopneumology service, monitors and evaluates the implementation of the PNRT. The reform of the Phthiopneumology Service and the Institute of Phthiopneumology “Chiril Draganiuc” continues.

Keywords: Phthiopneumology, institute, tuberculosis, epidemiology.

Резюме. Институт Фтизиопневмологии „Кирил Драганюк” – страницы истории.

В статье представлена исторические данные от основания института 01.10.1959 года, Молдавского научно-исследовательского института туберкулеза, до современного этапа – Института физиопульмонологии «Кирилл Драганюк», который стал стратегическим медицинским учреждением с научно-практической и лечебно-профилактической деятельностью, специализирующимся на эпидемиологии, диагностике, лечении и медико-социальном восстановлении больных туберкулезом и неспецифическими заболеваниями легких. Он разрабатывает стратегии развития, координирует управление и оценку службы фтизиопульмонологии, осуществляет мониторинг и оценку внедрения НПOT. Реформа Фтизиатрической службы и Института Фтизиопневмологии „Кирил Драганюк” продолжается.

Ключевые слова: Фтизиопневмология, институт, туберкулёз, эпидемиология.

Primele date oficiale despre tuberculoză sunt din timpul creării și funcționării Zemstvei ruse, unitate administrativă apărută acum un secol și jumătate. Primele măsuri adoptate în această privință, prin organizarea în gubernia Basarabia în a. 1912 a unor filiale ale Ligii de luptă cu tuberculoza din întreaga Rusie, filiale care au fost înființate mai întâi la Tiraspol și Chișinău. În perioada 1870–1910 Zemstva din Basarabia a deschis spitale și alte unități de asistență medicală într-o serie de orașe, târguri și sate (ANRM. F. 329, inv. 3, d. 3994). În anul 1911, Adunarea Zemstvei din județul Chișinău a aprobat construirea unui spital în satul Vorniceni (parte a județului respectiv), care a fost finisat în 1915.

Documentele atestă că, în anul 1926 instituția care, cu statut de spital, deservea mai multe sate din împrejurimi, a fost transformată în Spital pentru bolnavii de tuberculoză, care pe parcursul anilor a fost denumită „Sanatoriul Republican de Tuberculoză din Vorniceni”, ulterior „Clinica Nr. 2” a Institutului de Ftiziopneumologie.

Evenimentele de la începutul secolului XX, începând cu 1 iunie 1919, toate instituțiile Zemstvei Guberniale din domeniul medicinei au trecut în subordinea Inspectoratului Sanitar al Basarabiei cu sediul la Chișinău. Tuberculoza a continuat să rămână la nivel înalt în toate județele Basarabiei (I. Cornea. Tuberculoza în Basarabia și Chișinău.



Vorniceni. Bloc curativ, anul 1966.

Elemente statistice și realizări profilactice. Chișinău, 1933. P. 21).

Se căutau căi de ameliorare a situației generale în țară, și în anul 1935, în acest scop a fost fondată la București Liga Națională Antituberculoză, cu filiale în toate județele, o astfel de subdiviziune fiind deschisă și la Chișinău. Există date statistice elocvente, publicate de către Inspectoratul Sanitar al Basarabiei în anul 1938, care prezintă situația epidemică generală din acea perioadă. În urma campaniei sanitare din lunile august-septembrie, în județele Basarabiei au fost depistate 1 453 cazuri noi de tuberculoză, județul Lăpușna deținând întâietatea, astfel amplasarea spitalului de profil la Vorniceni, aflat în subordine administrativă a acestui județ, a fost oportună și, cu adevărat, binevenită. (D. Poștarencu. Spitalul de Tuberculoză din Vorniceni. Chișinău, 2008, p. 29).

Sunt insuficiente datele din anii celui de-al Doilea Război Mondial cu privire la situația epidemică a tuberculozei pe teritoriul Basarabiei. Sunt doar unele informații care indică pagubele aduse de bombardamente clădirii fostului Dispensar Antituberculos Republican (DAR) din str. Movilău 6, din Chișinău. În anul 1944 a fost creată o Comisie, în frunte cu medicul L. Sigal, pentru estimarea daunelor pricinuite de război edificiului.

Dispensarul Antituberculos Republican, și-a reînceput activitatea în luna august 1944. La începutul activității de după război Dispensarul Antituberculos Republican avea un personal de doar 27 colaboratori, inclusiv 9 medici, 6 asistente medicale și 9 infirmiere. Dintre cadrele vechi, pregătite în perioada antebelică, activau specialiști cu școală bună, printre care medicii L. Sigal, C. Șveț, I. Vilderman, E. Sergheeva, I. Erman, I. Gaisiner, I. Sirchis și alții. Din prima promoție de studenți ai ISMC a fost îndreptat în domeniul tuberculozei un număr mare de cadre medicale. Acestea, fiind repartizate prin raioane, s-au încadrat

operativ, în calitate de fiziologi, în marea bătălie contra tuberculozei. Dintre acești primi absolvenți, care și-au consacrat ulterior toată viața acestei cauze, merită a fi menționați I. Efimov, E. Coșciug, S. Alpatova, E. Lahno, A. Ursatii, N. Deadcenco, S. Mișcenco, V. Musteață, A. Ursatii, A. Stratienco. I. Efimov, fiind numit medic șef al Sanatoriului Republican de Tuberculoză din Vorniceni, a eficientizat evident activitatea acestei instituții, lărgind spațiile curative, creând condiții normale pentru activitatea științifică a personalului medical.

Blocul de care dispunea la acea oră Dispensarul Antituberculos Republican era destul de modest: două cabinete cu două locuri de lucru pentru consultarea bolnavilor adulți; un cabinet pentru consultarea copiilor; un cabinet pentru chirurg și o sală de operație; cabinetul radiologic; laboratorul de diagnostic; cabinetul de proceduri (manopere); cabinet de explorări funcționale.

Prin Ordinul Nr. 1 din 18.09.1944, I. Vilderman, este numit în funcția de medic șef al Dispensarului, urmat de L. Sigal apoi de I. Erman.

În tratamentul tuberculozei pulmonare, metodele chirurgicale au fost aplicate pentru prima dată în staționarul Dispensarului Antituberculos Republican, de către medicul ftiziochirurg M. Solomonovici, iar din 1949 – și în Sanatoriul Republican din Vorniceni, de către ftiziochirurgul N. Șinder. La etapa inițială se efectuau intervenții chirurgicale în TB pulmonară: toracoplastia, frenicoalcoolizarea, pneumoliza extrapleurală. Din anul 1947 Până în 1950 au fost efectuate 743 intervenții chirurgicale.

Anii 1951–1959 au fost o perioadă de vădită înviorare a luptei cu tuberculoza. Numărul medicilor care activau în instituțiile antituberculoase a crescut până la 297 de specialiști, care și-au consacrat cunoștințele și capacitățile luptei împotriva tuberculozei în perioada respectivă, s-au remarcat asemenea personalități ca: N. Zaițeva, Ch. Draganiuc, V. Musteață, A. Stratienco, I. Blumberg, A. Sorochina, S. Șarcova, A. Vilderman, I. Covalencu, E. Finn, I. Zilberman, A. Grinberg, L. Mazler, I. Gorelișeva, etc. Concomitent cu acele activități de profilaxie și tratament, în republică se efectuau acțiuni importante în vederea perfecționării medicilor fiziologi, precum și a celor din medicina generală, în scopul ca aceștia din urmă să contribuie la lupta antituberculoasă. Către finele anului 1959 în spitale, policlinici, dispensare funcționau 326 cabinete radiologice, era extinsă rețeaua cabinetelor de radiofotografie.

Trebuie de menționat faptul că, timp de 15 ani, Dispensarului Antituberculos Republican a coordonat activitățile antituberculoase la nivel republican.

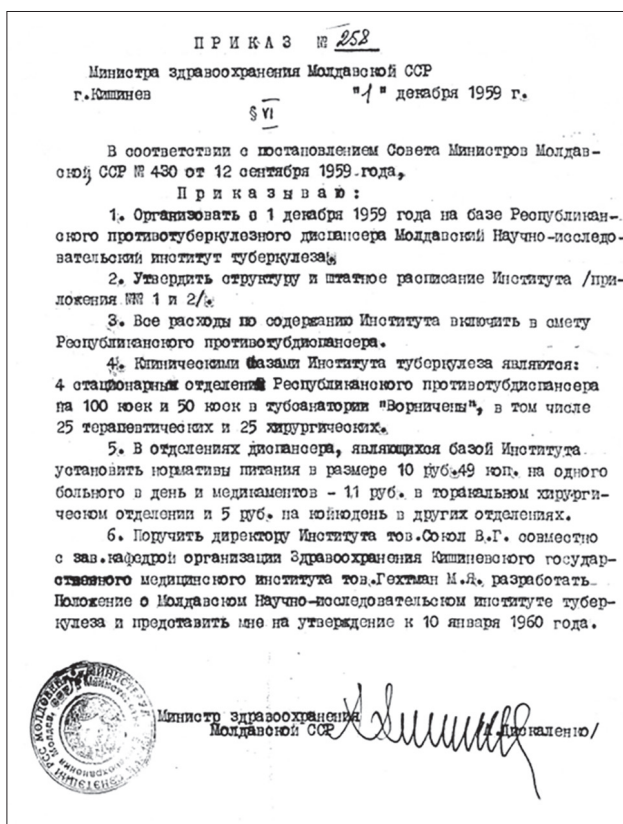
Prin intermediul și cu participarea acestuia au fost întreprinse măsuri semnificative de creare și dezvoltare a serviciului respectiv. Pentru obiectivitate, însă, trebuie să spunem că tot ce se făcea era bine, dar nu era suficient: situația în epidemia tuberculozei continua să rămână o problemă greu de soluționat.

Astfel, agravarea situației epidemice a tuberculozei de la sfârșitul anilor '50 ai secolului trecut a condus la fondarea de urgență unui Institut de Cercetări Științifice în domeniul tuberculozei, fiind o necesitate stringentă pentru organizarea și desfășurarea luptei antituberculoase pe scară republicană. Și acest eveniment important a avut loc la 01.10.1959, prin Hotărârea Nr. 430 din 12.09.1959 a Consiliului de Miniștri al Republicii Moldova, în cadrul Dispensarului Antituberculos Republican, a fost fondat Institutul Moldovenesc de Cercetări Științifice în Tuberculoză cu o capacitate de 100 de paturi, inclusiv secțiile: medicală, chirurgie toracică, dispensar, tuberculoză osteo-articulară, tuberculoză la copii, urologie, cu deschiderea laboratoarelor: clinico-biochimic, bacteriologic, morfopatologic, precum și a vivariului și a farmaciei institutului. La acele începuturi, personalul Institutului includea 46 medici și 100 cadre medicale cu studii medii, inclusiv 9 cercetători științifici și 14 laboranți. Primul director al Institutului a fost numit Vasile Socol, doctor în medicină, (1959–1962).

Având atribuțiile de instituție științifico-practică, institutului i-au fost încredințate sarcini de răspundere: demararea cercetărilor științifice în domeniul și implementarea în practica medicală a performanțelor științifice, studierea situației epidemiologice a tuberculozei în mediul urban și rural, perfecționarea metodelor organizaționale de luptă împotriva tuberculozei și de depistare precoce a maladiei, acordarea ajutorului calitativ instituțiilor antituberculoase din republică (V. Socol, M. Burlacenco, I. Basiul, O. Zdanovici, R. Hersonscaia, T. Jijanova, N. Zaițeva, C. Brădișteanu, N. Iacovlev, A. Babinscaia, O. Mihailova, H. Stolova și alții).



Vedere din față (frontispiciu) a blocului central al IFP de pe str. Decebal, 17. Edificiul a fost dat în exploatare în anul 1956, cu trei ani înainte de fondarea Institutului.



Crearea Institutului de Cercetări Științifice în Tuberculoză a fost un eveniment de importanță istorică pentru rezolvarea problemei complexe, pe care a reprezentat-o pentru o lungă perioadă lupta antituberculoasă în RSSM. Pe parcursul anilor '60, grație eforturilor depuse de Guvernul Republicii, a organizării metodice a sistemului sănătății, situația epidemiologică a tuberculozei a fost luată sub control. O atenție sporită se acorda perfecționării și implementării metodelor organizatorice de examen radiofotografic al populației (Iu. Grigoriev, E. Grossman) și dispensarizării științific argumentate a contingentelor de tuberculoză (A. Stratienco, G. Podolinii). Au fost inițiate și intensificate cercetări

în domeniul estimării eficienței tratamentului antituberculos (M. Burlacenco). În legătură cu implementarea pe scară largă a colapsoterapiei, a căpătat o actualitate deosebită determinarea indicațiilor de aplicare a chimiopreparatelor (PAS, INHA, Streptomincina) în tratamentul cazurilor noi de tuberculoză. În același timp, a devenit o necesitate includerea în tematica cercetărilor a elaborării metodelor și schemelor noi de examinare clinică și tratament antituberculos, evidențierea manifestărilor clinico-radiologice a procesului inflamator specific (L. Fișov, M. Caușanschi, E. Dostovalova), elucidarea importanței clinice și rolului metabolismului preparatelor tuberculostatice în organismul pacientului (V. Grigorean, V. Marin, T. Șincariova, V. Chiroșca, I. Chiroșca), determinarea rolului, rezistenței primare și secundare a micobacteriei în vindecarea clinică a pacientului (N. Luchianov, M. Culcicovschi, P. Grin, E. Finn, V. Balan).

Analiza rezultatelor cercetărilor științifice și observațiilor clinice a demonstrat oportunitatea studierii eficienței remediilor chimioetiotrope și patogenice: rifamicinei, etionamidei, pirazinamidei, glicocorticoizilor și preparatelor anabolice și, de asemenea, terapiei tuberculinice și tisulare. Deosebit de importantă este problema reacțiilor adverse și intoleranței la anumite preparate, determinarea cauzelor apariției acestor fenomene și studierea influenței acestora asupra funcției hepatice, renale, condiționării dezvoltării diferitor complicații grave (A. Vilderman, Gh. Țîmbalari, R. Busăghina, V. Punga).

Chiar din primii ani postbelici a luat amploare aplicarea tratamentului chirurgical al tuberculozei. Din anul 1947, în Dispensarul Antituberculos au început a fi aplicate pneumotoracele artificiale și toracoplastia (M. Solomonovici, N. Șinder, E. Șleimovici), iar din anul 1955 – frenico-etilizarea, pneumoliza extrapleurală, cavernotomia, exereza pulmonară (N. Șinder).



1966. În timpul unei intervenții chirurgicale cu medicii E. Șleimovici, E. Cunițchi, R. Cernășova ș. a.

În tuberculoza osteo-articulară, de rând cu chimioterapia complexă, din anul 1959 au început a fi aplicate metodele chirurgicale de tratament (E. Coșciug, I. Lisogorschi, E. Mârzac, V. Stepanov, Gh. Croitoru, S. Pâslaru). La faza inițială a aplicării colapsoterapiei, din cauza apariției unui șir de complicații în procesul de producere a pneumotoracelui artificial, s-a impus necesitatea înlăturării aderențelor pleurale, fapt care a dus la creșterea considerabilă a eficienței tratamentului și vindecării tuberculozei pulmonare cronice, în special în asociere cu chimioterapia. Pe parcursul aplicării intervențiilor chirurgicale pe fundalul chimioterapiei s-au evidențiat posibilitățile de extindere a indicațiilor de administrare a acestora în procesele răspândite și cu complicații în special la pacienții cu gravitate sporită. Analiza observațiilor clinice a demonstrat efectul pozitiv al intervențiilor chirurgicale în asociere cu medicația antituberculoasă, la 70-90% din cazuri în corelație cu gravitatea procesului. Un aport esențial la creșterea eficienței indicațiilor și implementarea în practica medicală a diverselor metode de exereză în tuberculoza distructivă au adus: N. Șinder, E. Șleimovici, Ch. Draganiuc, E. Cunițchi, D. Gulea, Gh. Groza, P. A. Cibotaru, P. Gh. Cibotaru, V. Cunițchi).



1964. Colectivul în corpore a secției Chirurgie Toracică; în centru - chirurgul N. Șinder, pe plan secund, stânga - chirurgul E. Cunițchi.

În scopul ridicării nivelului de cunoștințe științifice și de pregătire a fiziologilor de calificare superioară, în anul 1960 a fost creată Societatea Științifică a fiziologilor, la ședințele căreia se puneau în discuție atât performanțele științifice în lupta antituberculoză, cât și implementarea metodelor noi de tratament antituberculos. Pentru pregătirea calitativă în domeniu a personalului studios și a cadrelor medicale de calificare înaltă, în anul 1962, pe lângă Institutul de Stat de Medicină din Chișinău a fost creată Catedra de fiziologie, în cadrul căreia a activat o cadre științifice aflate în tangență directă cu

Institutul de Ftiziopneumologie: V. Socol, V. Țurcan, A. Ustian, V. Rotari, M. Culciovski, A. Zbanț, I. Covalencu, T. Gonța, L. Chiriac, V. Derjavin, A. Cardaniuc, S. Curocichin.



1973. La o întrunire republicană a ftiziologilor. În prim-plan, dreapta, medicii D. Gulea, M. Caușanschi, Gh. Țîmbalari, L. Burinschi, A. Moscovciuc.

În anii '60 ai secolului trecut tuberculoza, constituia o problemă stringentă a societății și a serviciului ocrotirii sănătății. În anii 1958–1962 anual se înregistrau 7,3–8,3 mii cazuri noi de tuberculoză, 257,8 la 100 mii de locuitori.



Colectivul catedrei, anul 1981. În prim-plan Vasile Socol, șef catedră.

Această situație îngrozitoare a și dictat necesitatea de a elabora și aproba Hotărârea Guvernului Nr. 507 din 23 noiembrie 1960 “Cu privire la măsurile de reducere a incidenței tuberculozei”. Eforturile depuse de către Ministerul Sănătății, de către serviciul medico-sanitar și, în special, de către Institutul de Cercetări Științifice în Tuberculoză, au contribuit la reducerea semnificativă a morbidității cauzate de tuberculoză în perioada imediat următoare. Astfel, în anul 1971, incidența a constituit 95,8, iar prevalența 485,2 și mortalitatea – 10,3 la 100 mii de locuitori.

În anul 1963 au fost create încă două secții medicale, s-a ameliorat starea tehnico-materială a laboratoarelor de bacteriologie, biochimie și de diagnostic clinic. Au fost create cabinete de

oftalmologie, stomatologie, bronhoscopie, fizioterapie și farmacie. Lărgirea spațiilor de consultație a dus la creșterea numărului de pacienți din localitățile rurale și urbane, cât și la creșterea calității diagnosticului, tratamentului și observării. Aceasta a permis obținerea rezultatelor științifice performante și creșterea calității tratamentului pacienților (V. Rotaru, 1966–1972). Au fost obținute succese în ameliorarea indicilor epidemiologici ai tuberculozei în republică. Datele statistice reprezintă o dovadă clară a acestui fapt. Către anul 1970, comparativ cu anul 1960, s-a obținut scăderea incidenței tuberculozei de 2,7 ori, inclusiv la copii – de 10 ori, iar cea a prevalenței – de 1,9 ori și a mortalității prin tuberculoză – de 2,9 ori. Pentru a spori calitatea diagnosticului și a tratamentului tuberculozei bacilifere în republică au fost create 38 de laboratoare bacteriologice, inclusiv 4 interraionale.

Toate aceste rezultate, obținute în răstimpul unui deceniu de intensificare a luptei antituberculoase vin să confirme acele capacități inepuizabile, organizatorice și profesionale, ale miniștrilor ocrotirii sănătății de atunci, E. Discalenco și N. Testemițanu, care au știut a canaliza lucrurile în albia obținerii neabătute a unor rezultate concrete și îmbucurătoare.



Nicolae Testemițanu, anul 1976.

Eficacitatea tratamentului TB a avut o evoluție favorabilă în anul 1975 – închiderea cavernelor la cazurile noi de tuberculoză a constituit 73,5% (în 1970 – 65,1%), debacilarea – 89,4% (în 1970 – 78,3%). În IFP, în această perioadă, au fost efectuate cercetări științifice în domeniul perfecționării măsurilor profilactice diferențiate, a diagnosticului diferențial și tratamentului TB, ameliorării eficacității tratamentului în staționare și prevenirea cronicizării tuberculozei, o dezvoltare evidentă au cunoscut și investigațiile bronhologice și explorările funcționale respiratorii. Între anii 1976–1980 a fost înregistrată,

în continuare, o ameliorare a principalilor indici epidemiologici.



Chiril Draganiuc

director al Institutului de Cercetări Științifice în Tuberculoză în perioada 1972-1974, ministru al Sănătății din RSS Moldovenească (1974-1990).

Eficacitatea tratamentului TB a avut o evoluție favorabilă în anul 1975 – închiderea cavernelor la cazurile noi de tuberculoză a constituit 73,5% (în 1970 – 65,1%), debacilarea – 89,4% (în 1970 – 78,3%). În IFP, în această perioadă, au fost efectuate cercetări științifice în domeniul perfecționării măsurilor profilactice diferențiate, a diagnosticului diferențial și tratamentului TB, ameliorării eficacității tratamentului în staționare și prevenirea cronicizării tuberculozei, o dezvoltare evidentă au cunoscut și investigațiile bronhologice și explorările funcționale respiratorii. Între anii 1976–1980 a fost înregistrată, în continuare, o ameliorare a principalilor indici epidemiologici.

În anul 1977, la baza Institutului, în clinica Nr. 2 Vorniceni, a fost organizat Simpozionul Unional pe diagnosticul microbiologic al tuberculozei. În anul 1979, în Chișinău a avut loc Congresul al IX Unional al Ftiziopneumologilor pe problemele de control al tuberculozei, fapt care incontestabil poate fi calificat drept recunoaștere a performanțelor științifice și practice ale serviciului de ftiziopneumologie al republicii.



Participanți la al II-lea Congres Național de Ftiziopneumologie, Chișinău, 4-5 decembrie, 1991.

La începutul anului 1981, crește rolul examinărilor bacteriologice, erau în stare funcțională 6 laboratoare interraionale, timp de cinci ani s-a mărit de 2 ori numărul examenelor sputei la MBT prin cultură, atingând cifra de 500.726. Pe parcursul agravării situației a fost elaborat Programul Național de control și profilaxie a tuberculozei, care prevede aplicarea măsurilor sociale și medicale, îndreptate asupra profilaxiei specifice, depistării și tratamentului tuberculozei conform recomandărilor OMS (Materialele Conferinței a IX-a., Chișinău, 1999).

O însemnătate deosebită în controlul tuberculozei a fost și organizarea pregătirii și dezvoltarea serviciului de ftiziopediatrie. Primii medici în serviciul curativ-profilactic și organizatorico-metodic în lupta cu tuberculoza la copii au fost: B. Kononova, A. Cacliughina, M. Meerguz. În anii ,60–70, staționar pentru copii a fost Spitalul de tuberculoză din Chișinău, unde activau pediatri-ftiziologi cu experiență, precum L. Chiriac, C. Boxan, V. Cebotari și alții. Din anul 1988, la baza Institutului funcționau două secții pentru copii, unde erau internați copii din mun. Chișinău și din întreaga republică. În secția respectivă erau amenajate paturi și pentru bolnavii cu meningită tuberculoasă.

În anii '70–80 ai secolului trecut, în secția de copii au activat ftiziopediatree: A. Danilova, E. Dodis, I. Tretiacova, C. Iavorschi, V. Bolotnicova. Din anul 1976 și până în 1988, la baza Institutului de Cercetări Științifice în Tuberculoză (clinica Nr. 3 din str. Academiei, 11) a funcționat secția de copii cu o capacitate de 85 de paturi (șef secție A. Danilova, medic de calificare superioară și unul dintre primii specialiști în tuberculoză la copii din Moldova). În acei ani, serviciul ftiziopediatic era dotat cu mai multe sanatorii de tuberculoză, inclusiv pentru copii – „Coșari”, „Târnova”, „Rudi”, „Cornești”, „Căpriana”, „Ceadâr-Lunga” și unul pentru adolescenți „Dubăsari”.



Moment festiv, la o serbare în anul 1976, (de la stânga la dreapta) I. Presnova, R. Polonscaia, V. Degteariov, G. Iunacovscaia, S. Pecarscaia.

În anul 1976 I. Presnova este numită specialist principal ftziopediatru și cercetător științific superior. S-a preocupat îndeosebi de perfecționarea formelor de asistență antituberculoasă copiilor, implementarea tehnologiilor contemporane în domeniul profilaxiei tuberculozei (vaccinarea și revaccinarea BCG, tuberculino-diagnosticul planic în masă). În anul 1977, prin ordinul MS, în scopul realizării sarcinilor stabilite a fost organizată clinica Nr. 3, în care au fost desfășurate secțiile de tuberculoză a copilului și adolescentului. Aceste secții au fost dotate cu utilaj medical modern, fiind create condiții optime pentru asistența consultativă a pacienților copii, adolescenți și adulți din mediile rurale și urbane. În secția de tuberculoză urogenitală se efectua tratamentul chirurgical în asociere cu cel conservator. Sectorul consultativ avea sarcinile de dispensarizare, cât și de tratament antituberculos, inclusiv al copiilor și adolescenților la nivel republican (A. Stratienco, N. Guțu, I. Presnova, C. Iavorschi, N. Deadcenco, L. Tcacenco).

Asistența antituberculoasă pentru copii în republică este acordată de către ftziopneumologi. Problemele principale, care stau în fața serviciului de ftziopediatrică ale Institutului în prezent sunt: tratamentul tuberculozei la copii în conformitate cu recomandările OMS; asigurarea diagnosticului calitativ, imunoprofilaxia; profilaxia medicamentoasă, monitorizarea situației epidemiologice a tuberculozei la copii.

În anii '60–70 a fost inițiată implementarea în practica medicală a unui șir de chimiopreparate noi și remedii adjuvante, în special a preparatelor hormonale și anabolice, a medicației tisulare. Concomitent, în conformitate cu prevederile planului, au fost inițiate mai multe cercetări științifice direcționate (A. Vilderman, V. Punga, Gh. Țîmbalari, Ch. Draganiuc, N. Tricolici, R. Busâghina, E. Finn, N. Elașcu). În

legătură cu aceasta, prin Ordinul MS Nr. 24. din 06.1972, clinica Institutului a fost comasată cu Sanatoriul Republican din Vorniceni într-o instituție unică cu o capacitate de 700 de paturi, care includea 29 subdiviziuni clinice și științifice cu 1.100 de colaboratori, inclusiv 85 de cercetători științifici, 140 de medici, 375 cadre medii. Director al acestei instituții a fost numit fostul director al Sanatoriului Republican din Vorniceni, specialistul cu renume în domeniu, Chiril Draganiuc, pe atunci doctor în medicină. Dumnealui s-a aflat doar doi ani (1972–1974) la conducerea Institutului, dar urmele lăsate au fost suficient de semnificative. O atenție deosebită se acordă problemei dispensarizării pacienților cu tuberculoză și patologie pulmonară nespecifică, Institutului fiindu-i trasate direcții noi în domeniul cercetărilor aplicative și fundamentale, elaborării metodelor și schemelor de medicație antituberculoasă. Fiind în funcția de ministru al Sănătății, dl Chiril Draganiuc, timp de 16 ani, a considerat problema luptei contra tuberculozei ca fiind una prioritară, întreprinzând, prin urmare, măsurile de rigoare vis-à-vis de această problemă.



Vorniceni. Bloc curativ construit în anul 1970.



1973. (de la stânga la dreapta) I. Basiul, Iu. Crehovețchi, M. Culcivovschi, V. Marin, Ch. Draganiuc, Gh. Țîmbalari, V. Punga.

În anul 1988 a fost instituit Institutul de Cercetări Științifice în Medicina Preventivă și Clinică (Hotărârea MS Nr. 174, din 11.03.1988) prin comasarea institutelor științifice de profil: INCȘ Igienă și Epidemiologie, INCȘ în Tuberculoză, INCȘ în Cardiologie, INCȘ în Oncologie, ulterior, la data de 15.04.1997 prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 62 din 10.04.1997 a fost

reorganizat în Institutul de Ftiziopneumologie al Ministerului Sănătății, și la 25.11.2003, prin ordinul MS nr. 329 – reorganizat în *Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul de Ftiziopneumologie*.



Conform HG nr. 1142 din 15.10.2004 “Cu privire la comemorarea personalității marcante în domeniul medicine și al sistemului de sănătate publică Chiril Draganiuc”, Instituției Medico-Sanitare Publice Institutul de Ftiziopneumologie i s-a decernat numele „Chiril Draganiuc” – Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” – instituție medicală strategică cu activitate științifico-practică și curativ-profilactică, specializată în epidemiologia, diagnosticul, tratamentul și recuperarea medico-socială a pacienților cu tuberculoză și boli pulmonare nespecifice.



Schema Institutului de Ftiziopneumologie (str. C. Vîrnav, 13) (trustul de construcții „Grajdanstroi”).

Annual acordă asistență medicală specializată la peste 35000 de pacienți cu tuberculoză și afecțiuni nespecifice ale aparatului respirator. În cadrul instituției sunt desfășurate 7 laboratoare științifice, secția Consultativă, 6 secții clinice, inclusiv pentru tratament chirurgical, secția ATI, secția Reabilitare medicală, Serviciul Transfuzie a sângelui, Serviciul Diagnostic, Clinico-Diagnostic, Morfopatologie, Departamentul de coordonare a PNRT, Laboratorul Național de Referință, Laboratorul de Referință, Farmacia și Depozitul Farmaceutic, amplasate în Chisinau și clinica Vorniceni (Strășeni) cu Blocul

curativ Nr. 1, construit în 1915, și blocul nr. 2 în 1970, ulterior reconstruite, pentru îngrijirea și tratamentul pacienților cu tuberculoză multidrogrezistentă, în conformitate cu standardele OMS.



Blocul curativ nr. 1 și 2. Vorniceni.

Obiectivele majore ale instituției sunt: sporirea accesibilității populației la asistența medicală de performanță; asigurarea asistenței medicale specializate de ambulatoriu și spitalicești pentru cazurile medicale complexe; asigurarea continuității în acordarea asistenței medicale populației și interacțiunii cu toate instituțiile medico-sanitare din teritoriul deservit în vederea asigurării satisfacției pacientului pentru serviciile medicale acordate; elaborarea strategiilor de dezvoltare și consolidare ale serviciului de ftiziopneumologie; coordonarea activităților de monitorizare și evaluare a serviciului de ftiziopneumologie; elaborarea, coordonarea, monitorizarea implementării și evaluarea realizării Programului național de control al tuberculozei; asigurarea suportului consultativ-metodic în realizarea asistenței medicale integrate; acordarea asistenței medicale specializate, diagnosticul, tratamentul și reabilitarea bolnavilor cu tuberculoză și boli nespecifice ale aparatului respirator; îmbunătățirea calității serviciilor medicale prin ameliorarea nivelului profesional și tehnologic, orientat spre asigurarea securității pacientului și respectării drepturilor acestuia; acordarea unor servicii educațional-informativ populației în domeniul tuberculozei și bolilor nespecifice ale aparatului respirator; efectuarea cercetărilor științifice în conformitate cu direcțiile principale ale activității științifice, implementarea rezultatelor cercetărilor științifice în practică a rezultatelor benefice.

STUDII ȘI SINTEZE

C.Z.U.: 616.24-005.2:616-073.75(478)

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.02>

ROLUL EXAMINĂRILOR RADIOLOGICE ÎN DEPISTAREA PRECOCE A TUBERCULOZEI PULMONARE ÎN REPUBLICA MOLDOVA

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

Valentina VILC, m.m.s.p.

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

e-mail: nalivaico@yahoo.com

Rezumat.

Au fost efectuate examenele radiologice profilactice populației la 102.553 persoane din grupele de risc sporit de îmbolnăvire cu tuberculoză din diferite teritorii administrative din RM. A fost evaluată structura factorilor medico-social nefavorabili la 18223 persoane. Din 357 pacienți cu tuberculoză pulmonară evolutivă, cu scop profilactic au fost depistați 176 pacienți, majoritatea din ei, în 95 sau 54,0% cazuri – în cadrul acestui proiect cu complexe radiodiagnostice digitale mobile în expediție în diferite teritorii administrative RM.

Cuvintele cheie: examenele radiologice profilactice, tuberculoză pulmonară, factorii medico-sociali, grupele de risc.

Summary. The role of radiological examinations in the early detection of pulmonary tuberculosis in the Republic of Moldova.

Prophylactic radiological examinations of the population were performed on 102,553 people from groups at increased risk of tuberculosis from different administrative territories of the Republic of Moldova. The structure of the medico-social unfavorable factors in 18223 persons was evaluated. Out of 357 patients with evolutionary pulmonary tuberculosis, with prophylactic purpose, 176 patients were detected, most of them in 95 or 54.0% cases – within this project with the mobile digital radiodiagnostic complexes shipped to different administrative territories of the Republic of Moldova.

Keywords: prophylactic radiological examinations, pulmonary tuberculosis, medical and social factors, risk groups.

Резюме. Роль рентгенологических исследований в раннем выявлении туберкулеза легких в Республике Молдова.

Были проведены профилактические радиологические обследования населения у 102.553 лиц из групп риска с повышенным уровнем заболевания туберкулезом легких в различных административных территориях Республики Молдова. Проведена оценка структуры медико-социальных неблагоприятных факторов у 18223 человек. Из 357 пациентов с активным туберкулезом легких было выявлено 176 пациентов с профилактической целью, большинство из них в 95 или 54,0% случаев – в рамках этого проекта с мобильными цифровыми рентгенодиагностическими комплексами, в различные административные территории Республики Молдова.

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

Introducere.

Obiectivul principal al screening-ului pulmonar în Republica Moldova este asigurarea depistării radiologice digitale “întite” precoce din grupele cu risc sporit de îmbolnăvire cu tuberculoză pulmonară în anumite teritorii și colectivități cu potențial epidemiologic al tuberculozei crescut.

Scopul.

Optimizarea depistării precoce tuberculozei în sistem medical integrat și determinarea criteriilor medico-sociale de formare a grupelor cu risc sporit

TB care va contribui la reducerea poverii tuberculozei în Republica Moldova

Material și metode.

Au fost create grupurile cu risc sporit TB și evaluate criteriile de identificare a factorilor de risc ai persoanelor așteptate la examinări profilactice. Examinările de screening profilactic pentru persoanele din grupurile cu risc sporit TB au fost efectuate la complexe mobile de radiografie digitală. Analiza retrospectivă a fost efectuată folosind date statistice oficiale privind epidemiologia TB a aparatului

respirator, documentația medicală, rezultatele investigațiilor clinico-diagnostice ale pacienților. A fost evaluată structura factorilor medico-sociali nefavorabili la 18223 persoane și apreciate criteriile identificării factorilor de risc sporit de îmbolnăvire cu tuberculoză care au fost supuse examenelor radiologice profilactice în teritoriile RM.

Rezultate.

A fost evaluată structura factorilor medico-social nefavorabili la 18223 persoane și apreciate criteriile identifi-cării factorilor de risc sporit de îmbolnăvire cu tuberculoză care au fost supuse examenelor radiologice profilactice în teritoriile RM (tabelul 1).

Astfel, au fost identificate grupele de persoane cu risc crescut de îmbolnăvire legate de particularitățile medico-biologice a organismului și în primul rând existența bolilor favorizante la 5884 pacienți selectați, sau 32,3% din numărul total, inclusiv: cu diabet zaharat (9,1%), boala ulceroasă a stomacului și duodenului (3,1%), bolile nespecifice al aparatului respirator (4,8%), bolile mentale, persoanele cu un consum abuziv de alcool, consumatorii de droguri (7,7%),

infecțați HIV/SIDA (0,1%), leziuni hepatice (1,9%), persoane cu imunitate compromisă, care efectuează tratament imunosupresiv, tratament biologic (0,1%), bolile profesionale (0,4%), subnutriție (0,5%). O altă categorie de populație au fost selectate persoanele cu sechele de tuberculoză, purtători de leziuni fibrotice pulmonare – 816 sau 4,5%, luând în considerație, că în cadrul tuberculozei riscul de recidivă este evident pentru foștii bolnavi, mai ales pentru cei care au făcut tratament insuficient anterior.

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

Mai frecvent au fost înregistrările cazurile de tuberculoză printre contactii din focarele de tuberculoză aceste persoane (935 – 5,1%) și pacienții, care se tratau cu doze mari cu hormoni steroizi

Tabelul 1.

Contingentul persoanelor examinate profilactic cu complexe radiodiagnostice digitale mobile AMIKO/PULMOSCAN

Contingentul grupelor de sporit de îmbolnăvire cu tuberculoză		Examen profilactic
Total		18223
	Grupe de persoane cu risc crescut de îmbolnăvire cu tuberculoză legate de particularitățile medico-biologice a organismului.	
1.1	Existența bolilor favorizante	
➤	Diabet	9,1%
➤	Boala ulceroasă a stomacului și duodenului	3,1%
➤	Bolile cronice nespecifice ale sistemului respirator	4,8%
➤	Bolile mentale, consum abuziv de alcool ,droguri	7,7%
➤	Infecțați HIV,bolnavi cu SIDA	0,1%
➤	Leziuni hepatice	1,9%
➤	Persoane cu imunitate compromisă	0,1%
➤	Subnutriție	0,5%
1.2	Persoane cu sechelii de tuberculoză, purtători de leziuni fibrotice pulmonare.	4,5%
	2.0. Grupe de risc legate de condiții nocive de muncă și a mediului ambiant	
2.1.	Persoane care lucrează în mediu cu noxe, reagenți chimici agresivi, supuse acțiunii radiației ionizante sau suprasolicitări fizice sau stresului.	0,8%
2.2.	Contactii din focar de tuberculoză.	5,1%
2.3.	Personal medico-sanitar.	0,9%
2.4.	Persoane cu nivel igienico-sanitar necorespunzător.	3,5%
	3.0. Grupe de risc legate de factorii sociali	
3.1.	Persoane social - nefavorabile.	31,9%
	4.0.Grupe de persoane cu risc legat de defecte de organizarea depistării tuberculozei	
4.1.	Persoane, care timp îndelungat nu au fost examinate radiologic (mai mult de 2-3 ani).	39,8%
4.2	Contingente de populație neorganizată.	28,3%

(86 – 0,5%), persoanele cu nivel igienico-sanitar necorespunzător (640 – 3,5%) au fost examinate în cadrul acestui screening.

În evoluția tuberculozei tot mai frecvent este menționat, că o importanță deosebită o au factorii sociali (3,7). Aceștia sunt persoanele social-

nefavorabile, migranții, muncitorii străini, șomerii ș.a., astfel în acest contingent au fost selectate 5808 persoane sau 31,9% din numărul total.

La identificarea grupelor de risc de populație au fost luate în considerație, că sunt persoane cu riscuri legate de defecte în organizarea depistării tuberculozei

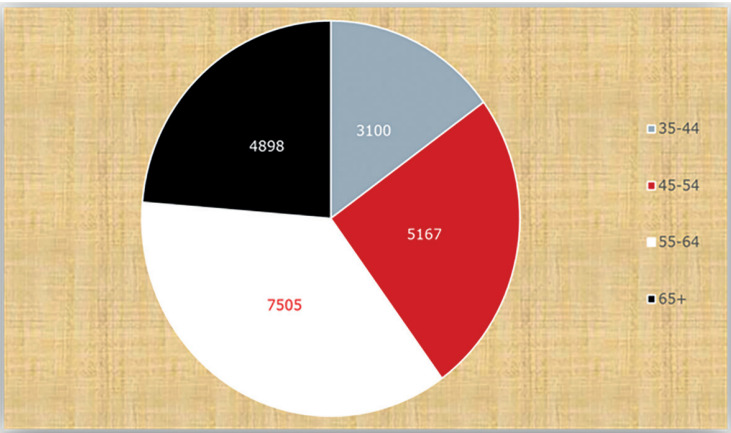


Figura 1. Contingentul persoanelor examinate profilactic cu complexe radiodiagnostice digitale mobile AMIKO/PULMOSCAN.

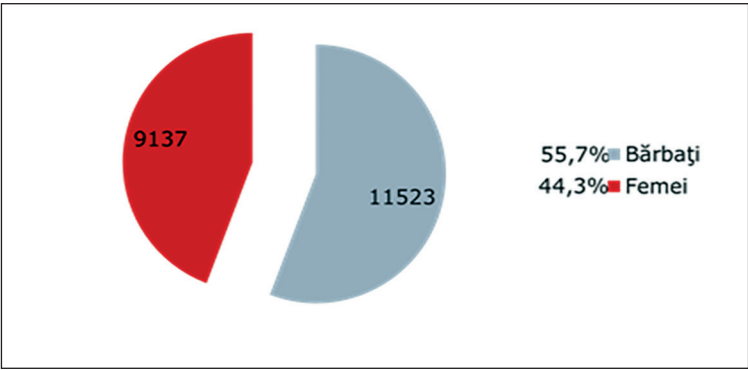


Figura 2. Contingentul persoanelor examinate profilactic cu complexe radiodiagnostice digitale mobile AMIKO/PULMOSCAN.

Tabelul 2

Patologia depistată în cadrul examenelor radiologice profilactice a grupelor de risc sporit de îmbolnăvire cu tuberculoză anii 2018-2024

Anul	Numărul persoanelor examinate din grupele de risc	Semne radiologice sugestive pentru						
		TB pulmonară evolu-tivă	Sechele TB			BNAR		
			Total	inclusiv		Procese pulmonare infiltrative	Sclero-emfizem	Pneumofibro-ză, Bronșectazii
				mari	mici			
2018	20670	647	963	339	624	230	638	280
2019	34223	1067	2028	892	1136	435	707	532
2020	4914	152	366	178	188	68	159	84
2021	11125	427	609	232	377	358	303	213
2022	13485	378	676	228	448	283	274	194
2023	9784	349	604	276	328	276	255	253
2024	8352	389	655	402	253	310	142	536
TOTAL	102.553/ 12,9%	3409/ 3,3%	5901/ 5,8%	2547/ 2,5%	3354/ 3,3%	1926/ 1,9%	2478/ 2,4%	2092/ 2,0%

și în primul rând persoanele, care timp îndelungat nu au fost examinate radiologic, contingente de populație neorganizată, persoane angajate în muncă la întreprinderile și instituțiile mici. Conform rezultatelor selectării acestui contingent de populație au fost înregistrate 7255 persoane sau 39,8%.

La etapa pregătirii examenelor profilactice în teritorii o atenție deosebită a fost acordată identificării corecte a grupelor de risc crescut de îmbolnăvire, pe de o parte organizarea optimă ale activităților ținute asupra acestei categorii de populație să ne permită depistarea oportună la un număr însemnat de cazuri de tuberculoză, pe de altă parte examinările profilactice acestui contingent să asigure o eficiență maximă.

Din contingentul persoanelor examinate profilactic cu complexe radiodiagnostice digitale mobile 83,6% au fost în vârstă aptă de muncă (fig. 1), predominau bărbați – 55,7%, femei – 44,3% (fig. 2).

În perioada anilor 2018 - 2024 a fost organizat screeningul anual prin radiografia digitală persoanelor din grupele de risc sporit de îmbolnăvire cu tuberculoză în localitățile rurale în teritoriile administrative ale RM (Tabela 2).

Integral au fost efectuate 102.553 examinări radiologice profilactice persoanelor cu risc sporit de îmbolnăvire cu tuberculoză pulmonară, din care în urma descrierii și consultația radiografiilor s-a depistat la 13.270 sau 12,9% persoane cu semne radiologice sugestive pentru patologie pulmonară.

Anterior desfășurării screeningului a fost informat Coordonatorul AMP, responsabilii de controlul tuberculozei din Centrele de Sănătate Raionale, primăriile, medicii de familie, ftiziopneumologii, specialiștii din sănătatea publică în cadrul cărora Administrația IMSP IFP „Chiril Draganiuc”, Departamentul de coordonare a PNCT, au informat detaliat despre măsurile ce necesita a fi realizate.

Preventiv medicii de familie de comun cu serviciul de ftiziopneumologie, centrul de sănătate publică din raioane au alcătuit grupele cu risc sporit de îmbolnăvire cu tuberculoză și apreciat criteriile identificării factorilor de risc persoanelor preconizate pentru examinările profilactice cu complexe radiodiagnostice digitale mobile. A fost evaluată structura factorilor medico-social nefavorabili la persoane în baza anchetei – chestionar pentru depistarea bolnavului de ambulatoriu F 025/e., apoi apreciat criteriile identificării factorilor de risc sporit de îmbolnăvire cu tuberculoză, care au fost supuse examenelor radiologice profilactice în teritoriu.

La etapa pregătirii examenelor profilactice în teritorii o deosebită atenție a fost acordată de către medicii de familie identificării corecte a grupelor

de risc sporit de îmbolnăvire, privind organizarea optimă ale activităților ținute asupra acestei categorii de populație să ne permită depistarea oportună la un număr însemnat de cazuri de tuberculoză, și examinările profilactice acestui contingent să asigure o eficiență maximă.

Examinările profilactice populației din Centrele de Sănătate Raionale au fost efectuate la complexe radiodiagnostice digitale mobile ”AMICO/PULMOSCAN” care are o destinație pentru examinarea diagnostică radiologică a persoanelor din grupele de risc de îmbolnăvire cu tuberculoză și alte maladii ale organelor toracelui.

Au fost analizate rezultatele examinărilor profilactice efectuate la persoanele din grupele de risc sporit de îmbolnăvire cu tuberculoză și depistate cu semne radiologice sugestive pentru patologia pulmonară la 13.270/12,9% din numărul total, inclusiv cu tuberculoză pulmonară evolutivă – 3409/3,3%, care necesitau să fie examinați de către medicul de familie, dirijați la specialiștii în domeniu. Au fost depistate 5901/5,8% persoane cu sechelii după tuberculoză pulmonară suportată, inclusiv 2547/2,5% cu modificări radiologice ”mari”, extindere polisegmentară și la 3354/3,3% cu procese în limitele unui segment – ”mici”.

La 6492 persoane au fost depistate semne radiologice sugestive bolilor nespecifice ale aparatului respirator. A fost depistate modificări pulmonare fibrotice, scleroemfizem generalizat – care formează cea mai mare grupă de risc sporit de îmbolnăvire cu tuberculoză de rând cu purtătorii de sechelii de tuberculoză. La 1926/ 1,9% persoane au fost depistate procese pulmonare infiltrative, care s-au manifestat prin modificări parenchimatoase – sindromul radiologic de bază.

Măsurile întreprinse de către Institutul de Ftiziopneumologie ”Chiril Draganiuc”: patologia depistată în cadrul examenelor radiologice profilactice a grupelor de risc sporit de îmbolnăvire cu tuberculoză cu semne radiologice sugestive pentru: tuberculoză pulmonară evolutivă; sechelii TB ”mari”; procese tumorale; boli nespecifice ale aparatului respirator (BNAR).

Au fost transmise Coordonatorilor Asistenței Medicale Primare din raioane cu recomandări concrete pentru examinarea acestor persoane de comun cu specialiștii secțiilor consultative din IMSP Spitalele Raionale. Pentru confirmarea diagnosticului cu tuberculoză pulmonară evolutivă la persoanele depistate în cadrul examinărilor profilactice în raioane acești pacienți au fost dirijați la Institutul de Ftiziopneumologie ”Chiril Draganiuc.

Au fost analizate căile de depistare la 357 pacienți cu tuberculoză evolutivă, inclusiv 294 cazuri noi (82,4%) și 63 (17,6%) recidive, din ei au fost depistați prin adresare 181 sau 50,7%, cu scop profilactic prin examinarea grupelor de risc și vigilență sporită de

primordial de factorii medico-biologici, medico-sociali și social-economi. Astfel, cunoașterea factorilor de risc crescut de îmbolnăvire cu tuberculoză și a grupelor de populație expuse riscului ne-a permis să realizăm două obiective importante:

Tabelul 3

Depistarea tuberculozei

Metode depistare	TOTAL	Inclusiv:		
		Adresare	Cu scop examen "țintit" grupelor de risc	Inclusiv: Complexe radiodiagnostice digitale mobile
TB pulmonară evolutivă	357	181 (50,7%)	176 (49,3%)	95 (54,0%)
din ei CN TB	294(82,4%)	125 (42,5%)	169 (57,4%)	85 (50,3,2%)
Recidive TB	63(17,6)	56 (88,9%)	7 (11,1%)	7 (11,1%)

îmbolnăvire cu tuberculoză – 176 sau 49,3% pacienți (tabela 3).

Din acești 176 pacienți cu tuberculoză pulmonară evolutivă în 95 sau 54,0% cazuri, majoritatea din ei, au fost depistate în cadrul acestui screening cu complexe radiodiagnostice digitale mobile.

Între formele clinice a tuberculozei pulmonare depistate prin examene profilactice în aceste teritorii (176) au predominat forme limitate de tuberculoza pulmonară infiltrativă – 151 cazuri, inclusiv în cadrul acestui proiect – 72 persoane, care au alcătuit 48,0%. Tot odată numai la complexe radiodiagnostice mobile au fost depistate 16 cazuri cu tuberculoză pulmonară nodulară evolutivă, 4 – cu tuberculoză diseminată și 3 – cu pleurezie.

Discuții.

Un rol important al medicilor de familie în colaborare cu alți specialiști în controlul tuberculozei a avut activitatea de depistare maximă în scopul trierii populației din sector pentru selecționarea persoanelor suspecte la tuberculoză. Una din particularitățile activității serviciilor de control a tuberculozei a fost perfectarea contingentelor de populație cu risc sporit de îmbolnăvire cu tuberculoză (3,7).

O problemă prioritară pentru serviciile de control a tuberculozei este utilizarea acțiunilor de depistare cu maximă eficiență și obținerea unui beneficiu de sănătate, alegerea metodelor celor mai eficiente și adecvate. Depistările selecționate au fost orientate spre o populație aparent sănătoasă cu risc și vigilență sporită de îmbolnăvire cu tuberculoză.

Evidențierea grupelor crescut de îmbolnăvire de tuberculoză în condițiile actuale a fost determinată

acțiuni mai eficace asupra controlului tuberculozei și concentrarea tuturor resurselor medico-sanitare asupra acestui contingent de populație.

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

În acest scop, strategia „The End TB” a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) propune până în anul 2035 aplicarea pe scară largă a screening-ului sistematic al persoanelor cu risc sporit pentru TB (1,5,7).

Evaluarea situației globale, efectuată de experții OMS, denotă faptul că nu este necesară efectuarea în masă a screening ului nediferențiat, deoarece este unul costisitor, are un beneficiu relativ scăzut și poate condiționa multiple rezultate fals pozitive (2,4,6).

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

Rezultatele screening-ului a demonstrat, că există încă rezerve în procesul detectării cazurilor de TB, în mod special, în unele grupuri vulnerabile care deopotrivă cu întârzierile permanente înregistrate în diagnosticarea cu transmiterea concomitentă a infecției tuberculozei în comunitate, accentuează necesitatea unei abordări pro-active în depistarea precoce a tuberculozei. Iată de ce instituțiile medico-sanitare vor ține cont de eficiența screeningului sistematic al TB active în anumite grupuri de risc (1-7).

Concluzii.

Obiectivul principal al screening-ului este asigurarea depistării radiologice digitale “țintite” precoce din grupele cu risc sporit de îmbolnăvire cu tuberculoză pulmonară în anumite teritorii și colectivități cu potențial epidemiologic al tuberculozei crescut.

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

Componența grupurilor cu risc sporit TB în teritoriile administrative examinate nu sunt constante și au fost supuse schimbărilor permanente, și necesită modificarea și perfecționarea activităților de depistare a tuberculozei în dependență de situația epidemiologică și social-economică din teren.

Bibliografie.

1. Definitions and reporting framework for tuberculosis: 2013 revision (updated December 2014 and January 2020). Geneva: World Health Organization; 2013 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/79199>).
2. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>).
3. Programul național de răspuns la tuberculoză pentru anii 2022-2025, aprobat prin Hotărârea Guvernului RM nr. 107, din 23.02.2022. https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=130171&lang=ro
4. WHO operational handbook on tuberculosis: module 1: prevention: infection prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2023 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240078154>)
5. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 2: screening - systematic screening for tuberculosis disease. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/340256>).
6. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 2: screening - systematic screening for tuberculosis disease. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/340255>).
7. Tuberculoza la adult. Protocol clinic național (edițiile VI) PCN- 123, 210 p., Chișinău, 2024.

C.Z.U.: 616-002.5:616-073.75:004

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.03>

NOI ABORDĂRI ÎN DEPISTAREA TUBERCULOZEI: IMPLEMENTAREA INSTALAȚIILOR RADIOLOGICE ULTRAPORTABILE DOTATE CU TEHNOLOGIA DE DETECTARE ASISTATĂ DE COMPUTER (CAD)

¹Nicolai NALIVAICO, dr. în șt. med., conf. univ.,¹Valentina VILC, m.m.s.p.,²Іonel BALAN, dr. în șt. biologie,³Svetlana DOLTU, ftiziopneumolog¹IMSP Institutul de Ftiziopneumologie “Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldova²Agenția Națională de Reglementare a Activităților Nucleare și Radiologice, Chișinău, Republica Moldova³Centrul de Sănătate și Dezvoltare Comunitară AFI, Chișinău, Republica Moldovae-mail: nalivaico@yahoo.com

Rezumat.

Republica Moldova rămâne a fi țara cu prioritate înaltă în controlul tuberculozei în Regiunea Europeană. În plan național tuberculoza rămâne una dintre problemele prioritare de sănătate publică, țara aflându-se printre 30 țări cu povară înaltă a tuberculozei multidrogrezistente din lume. Ponderea persoanelor cu tuberculoză activă identificate prin depistarea activă, cu suportul organizațiilor societății civile în anul 2023 – 12, 23% (265 cazuri din 2168 cazuri noi și recidive TB notificate pe parcursul anului 2023). Persoanele adulte fără adăpost și persoanele care consumă droguri au risc sporit de infectare și de îmbolnăvire cu tuberculoză cu un risc mai mare de a dezvolta tuberculoză din cauza sistemului lor imunitar slăbit. Cu acest scop a fost inițiată pilotarea screening-ului sistematic la tuberculoză cu utilizarea instalațiilor radiologice ultraportabile. Au fost examinate 232 persoanele adulte fără adăpost, printre ei și consumatori droguri. Rezultatele obținute au confirmat că utilizarea instalațiilor radiologice ultraportabile va contribui la depistarea precoce a tuberculozei pulmonare și la inițierea promptă a tratamentului și, prin urmare, poate reduce răspândirea bolii în comunitate.

Summary. New approaches in tuberculosis detection: the implementation of ultraportable radiological facilities equipped with computer-aided detection (CAD) technology.

The Republic of Moldova remains the country with a high priority in the control of tuberculosis in the European Region. At the national level, tuberculosis remains one of the priority public health problems, the country being among 30 countries with a high burden of multidrug-resistant tuberculosis in the world. The share of people with active tuberculosis identified through active detection, with the support of civil society organizations in 2023 -12, 23% (265 cases out of 2168 new cases and TB relapses notified during 2023). Homeless adults and people who use drugs are at increased risk of infection and disease with tuberculosis with a higher risk of developing tuberculosis due to their weakened immune system. With this aim, the piloting of the systematic tuberculosis screening with the use of ultraportable radiological facilities was initiated. 232 homeless adults were examined, including drug users. The results obtained confirmed that the use of ultraportable radiological facilities will contribute to the early detection of pulmonary tuberculosis and the prompt initiation of treatment, and therefore can reduce the spread of the disease in the community.

Резюме. Новые подходы в выявлении туберкулеза: внедрение ультрапортативных радиологических установок, оснащенных технологией компьютерного обнаружения (CAD).

Республика Молдова остается страной с высоким приоритетом в борьбе с туберкулезом в Европейском регионе. На национальном уровне туберкулез остается одной из приоритетных проблем общественного здравоохранения, страна входит в число 30 стран с высоким бременем туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в мире. Доля больных активным туберкулезом, выявленных путем активного выявления, при поддержке организаций гражданского общества, в 2023 году – 12,23% (265 случаев из 2168 новых случаев и рецидивов туберкулеза, зарегистрированных в течение 2023 года). Бездомные взрослые и люди, употребляющие наркотики, подвергаются повышенному риску заражения и заболевания туберкулезом с более высоким риском развития туберкулеза из-за ослабления иммунной системы. С этой целью начато пилотирование систематического скрининга на туберкулез с использованием ультрапортативных радиологических установок. Обследовано 232 взрослых бездомных, в том числе наркопотребителей. Полученные результаты подтвердили, что использование ультрапортативной радиологической установки будет способствовать раннему выявлению туберкулеза легких и оперативному началу лечения, а значит, может снизить распространение заболевания в обществе.

Introducere.

În anul 2021, OMS a publicat orientările actualizate, inclusiv recomandări pentru utilizarea CAD în screening-ul sistem atic al tuberculozei. CAD4TBCAD este una dintre soluțiile incluse în recomandările OMS și aprecită înalt importanța CXR și CAD în depistarea precoce a TB. Strategia Fondului Global (2023-2028) și Nota informativă TB subliniază rolul de radiografii digitale în diagnosticul precoce și precis al TB. prioritizarea screening-ului sistematic. Cel mai recent plan OMS include extinderea și optimizarea screening-ului sistematic pentru depistare precoce a TB cu mai sensibile metode CXR și CAD AI.

În 2023, TB a revenit să fie principalul ucigaș de boli infecțioase din lume, depășind COVID-19. A fost, de asemenea, principalul ucigaș al persoanelor cu HIV și o cauză majoră a deceselor legate de rezistența la antimicrobiene. Conform Global tuberculosis report 2024 se estimează că în 2023, aproximativ 10,8 milioane oameni s-au îmbolnăvit de TB la nivel mondial și tuberculoza a cauzat aproximativ 1,25 milioane de decese, inclusiv 161 000 de persoane cu HIV. La nivel global, în 2023, numărul raportat de persoane nou diagnosticate cu TB a fost de 8,2 milioane, în creștere de la 7,5 milioane în 2022 și mult peste nivelurile de 5,8 milioane în 2020 și 6,4 milioane în 2021. Cei nou diagnosticați în 2022 și 2023 au inclus probabil acumulare de persoane care au dezvoltat TB în anii anteriori, dar al căror diagnostic și tratament au fost întârziate din cauza pandemiei COVID-19.

Există la nivel global încă un decalaj mare între numărul estimat de persoane care s-au îmbolnăvit de tuberculoză (TB) și numărul de persoane nou diagnosticate, cu aproximativ 2,7 milioane de persoane nediagnosticate cu boală sau neraportate oficial autorităților naționale în 2023, în scădere față de aproximativ 4 milioane atât în 2020, cât și în 2021 și sub nivelul pre-pandemic de 3,2 milioane în 2019.

Republica Moldova rămâne a fi țara cu prioritate înaltă în controlul tuberculozei în Regiunea Europeană. În plan național tuberculoza rămâne una dintre problemele prioritare de sănătate publică, țara aflându-se printre 30 țări cu povară înaltă a tuberculozei multirezistente din lume.

Impactul sever al COVID-19 din ultimii 3 ani a fost extrem de provocator la nivel global. Perturbările cauzate de pandemie au scăzut numărul de persoane diagnosticate și tratate de TB, au afectat drepturile persoanelor cu TB, au dus la creșterea mortalității cauzate de TB. În Republica Moldova în anul 2020 s-a constatat o reducere cu 38,7% a numărului cazurilor noi și recidive TB depistate comparativ cu anul 2019,

iar în perioada anilor 2021-2023, datorită eforturilor comune de control al TB, numărul de cazuri diagnosticate cu TB a crescut.

Perioada anilor 2021-2023 este perioada recuperării depistării cazurilor TB după pandemia COVID-19. Incidența cazuri noi și recidive privind tuberculoza în anul 2023 a constituit 72.2 la 100 mii populație (2168 cazuri); în anul 2022 a constituit 70.6 la 100 mii populație (2121 cazuri); în 2021 – 67.5 la 100 mii populație (2068 cazuri); în anul 2020 a constituit 56.7 la 100 mii populație (1759 cazuri).

Conform estimărilor OMS aproximativ 2300 de persoane din Republica Moldova s-au îmbolnăvit de TB în anul 2023 (76 la 100 000 de populație), dar doar 2164 dintre ei au fost diagnosticați și raportați [1].

Este crucial să se ajungă la situația în care persoanele cele mai expuse riscului de a se îmbolnăvi de TB efectuează screening-ul cu regularitate cu scopul de a depista faza activă a bolii. În egală măsură, este important să subliniem că la excluderea bolii, anumitor grupuri li se va propune de a fi examinate cu scopul de a depista infecția tuberculoasă (ITB) și li se va oferi posibilitatea de a administra un tratament preventiv pentru tuberculoză (TPT).

Scopul studiului.

Optimizarea screening-ului sistematic pentru depistare precoce a TB cu mai sensibile metode de examen radiologic.

Material și metode.

În studiu, pentru optimizarea screening-ului sistematic la tuberculoză, pentru depistarea precoce a TB s-a utilizat metode sensibile de CXR și CAD AI. Au fost utilizate instalațiile radiologice ultraportabile produse de Fuji și dotate cu CAD4TB. CAD4TB este un software riguros validat, conceput pentru a ajuta utilizatorii să detecteze rapid, precis și rentabil cazurile prezumtive de TB. Au fost examinate grupele de risc pentru tuberculoză, care a inclus 18334 de persoane, din teritoriile țării.

Rezultate.

Potrivit rezultatelor evaluării datelor naționale cu privire la screening-ul de rutină pentru tuberculoză, realizat în 2021 în Republica Moldova, în rândul anumitor grupuri de populație, persoanele cu factori de risc suplimentari trebuie să fie luate în considerare la organizarea screening-ului sistematic pentru depistarea tuberculozei (tab.1).

Pe parcursul anului 2023, depistarea persoanelor din populațiile-cheie și alte grupuri vulnerabile, cu acces redus la asistența medicală primară, a fost asigurată cu suportul organizațiilor societății civile la nivel de comunitate, realizată de către 9 organizații a societății civile active în domeniu TB. În total, 17306

Tabelul 1

Grupuri care sunt obiectul screening-ului sistematic pentru depistarea TB în Republica Moldova, în baza datelor analizei epidemiologice pentru anul 2021

Grupul țintă de populație	Numărul cazurilor de tuberculoză raportat la 100 de mii de locuitori	Coeficientul riscului (ÎÎ*-95%)
Populația generală (estimări ale OMS, 2020)	86,0	1,0
Persoanele care se confruntă cu consecințe negative ca urmare a consumului de alcool și administrării de droguri	2325,0	27,3 (23,7–31,0)
Persoanele adulte fără adăpost	1387,1	16,1 (7,1–25,2)
Persoanele care au suportat tuberculoză anterior (în ultimii 5 ani) și au sechele posttuberculoase	1221,2	14,2 (11,8–16,6)
Persoanele cu tulburări de sănătate mintală	335,6	3,9 (1,8–6,0)
Migranții interni și externi	211,6	2,5 (1,9–3,0)

*ÎÎ = interval de încredere.

Tabelul 1

Rezultatele screening-ului sistematic TB în rândul grupurilor cu risc sporit TB

	2021			2022			Total		
	Examina- te radio- logic	Cazuri confirma- te TB	% depis- tare	Exa- minate radiolo- gic	Cazuri confirma- te TB	% depis- tare	Exa- minate radiolo- gic	Cazuri confir- mate TB	% depis- tare
Persoane care con- sumă droguri și/sau alcool	4082	59	1.5	3445	41	1.2	7527	100	1.3
Șomeri, zilieri, persoane cu venituri mici	19337	136	0.7	10214	44	0.4	29551	180	0.6
Migranții interni și externi	1349	14	1.0	1330	11	0.8	2679	25	0.9
Persoane adulte fără adăpost	780	38	4.9	459	23	5.0	1239	61	4.9
Persoane care trăiesc cu HIV	95	5	5.3	155	14	9.0	250	19	7.6
Persoanele, din gru- purile social-defavo- rizate, care au con- tactat cu pacienții de TB pulmonară				5593	39	0.7	5593	39	0.7
TOTAL	25643	252	0.98	21196	172	0.81	46839	424	0.9

de persoane au beneficiat de screening clinic, din care 18334 au fost investigate radiologic și au depistate 265 cazuri de TB, ceea ce constituie 1,45%.

Ponderea persoanelor cu tuberculoză activă identificate prin depistarea activă, cu suportul organizațiilor societății civile în anul 2023 -12, 23% (265 cazuri din 2168 cazuri noi și recidive TB notificate pe parcursul anului 2023).

În perioada 2021-2022, cu suportul organizațiilor societății civile implicate în realizarea activităților de screening activ la TB în rândul grupurilor cu risc sporit TB, au fost investigate radiologic 46839 persoane și depistate 424 cazuri noi de TB, ceea ce constituie 0,9%. De menționat că rata depistării cazurilor noi

este cea mai mare în rândul persoanelor care trăiesc cu HIV – 7,6% (5,3% în 2021 și 9% în 2022), urmată de depistarea în rândul persoanelor adulte fără adăpost 4,9% (4,9% în 2021 și 5% în 2022) și persoanele care consumă droguri și/sau alcool – 1,3% (1,5% în 2021 și 1,2% în 2022) (tab. 2).

Reieșind din datele obținute două grupuri de persoane: persoanele adulte fără adăpost și persoanele care consumă droguri au risc sporit de infectare și de îmbolnăvire cu tuberculoză și ei sunt adesea expuse la condiții precare de trai și au un risc mai mare de a dezvolta tuberculoză din cauza sistemului lor imunitar slăbit.

De asemenea, persoanele care consumă droguri sunt adesea expuse la riscuri de transmitere a tuberculozei în mediile în care consumă droguri, precum și în centrele de reținere și pot fi mai expuse la transmiterea bolii din cauza condițiilor lor de trai și a contactului lor frecvent cu alte persoane.

Au fost examinate 232 persoanele adulte fără adăpost, printre ei și consumători droguri. Au fost depistate cu semne radiologice sugestive pentru patologia pulmonară 24 (10,3%) persoane, inclusiv cu tuberculoză pulmonară evolutivă – 11 (4,7%) persoane, care au fost examinați de către medicul ftiziopneumolog și inițiat tratamentul antituberculos, din ei 5 au fost spitalizați.

Au fost depistate 8 (3,4%) persoane cu sechele după tuberculoză pulmonară suportată, cu extindere polisegmentară, aceste persoane au fost supuse investigațiilor microbiologice.

La 5 (2,1%) persoane au fost depistate semne radiologice sugestive proceselor pulmonare infiltrative, care s-au manifestat prin modificări parenchimotoase – sindromul radiologic de bază, a fost inițiată consilierea lor și tratamentul în condiții de ambulator.

În cadrul proiectului pilot screening-ului radiologic pulmonar au fost examinați după consiliere și acordul pozitiv 200 de pacienți cu tuberculoză pulmonară activă din cadrul clinicii Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, care au alcătuit grupa de control.

Persoanele adulte fără adăpost și cele care consumă droguri pot fi mai greu accesibile pentru lucrătorii din sistemul de sănătate din mai multe motive: aceste persoane sunt adesea marginalizate și pot avea acces limitat la îngrijirea medicală. Ele pot fi reticente să solicite îngrijirea medicală la timp, din cauza stigmatizării și a fricii de contactul cu autoritățile. Situația poate fi agravată de faptul că aceste persoane pot fi discriminate. În aceste condiții ei pot fi mai expuși la riscuri infecțioase și pot avea o serie de probleme de sănătate asociate cu stilul lor de viață. Aceste probleme pot fi adesea complexe și necesită o abordare integrată a sănătății, care poate fi dificil de implementat în cadrul sistemului de sănătate.

Neglijența față de sănătatea sa poate avea consecințe grave asupra sănătății și bunăstării generale a persoanelor din aceste două grupe, care poate duce la întârzierea diagnosticului și a tratamentului, și poate crește riscul de transmitere a bolii altor persoane. Pe termen lung, neglijența față de sănătatea sa poate avea un impact negativ asupra calității vieții și poate duce la reducerea speranței de viață.

Discuții.

Pentru a depăși aceste provocări și pentru a asigura accesul la îngrijirea medicală pentru persoanele fără

adăpost și cele care consumă droguri, este important să se ia în considerare nevoile lor specifice și să se ofere servicii de sănătate adaptate. Prin urmare, este important să se ofere servicii de screening și de tratament adecvate pentru aceste populații vulnerabile, în scopul de a preveni și controla transmiterea tuberculozei. Acestea pot include servicii mobile sau servicii de sănătate comunitare care sunt mai accesibile și mai convenabile pentru aceste populații. Este important ca acești pacienți să primească îngrijire medicală adecvată și să fie tratați cu respect și compasiune pentru a-i ajuta să își mențină sănătatea și bunăstarea.

Radiografia toracică este un instrument extrem de sensibil pentru screening-ul TB, capabil să identifice atât persoanele simptomatice, cât și cele asimptomatice cu TB. Cu toate acestea, provocările pot apărea din cauza variațiilor de interpretare de către radiologi, precum și a deficitului de radiologi, în special în țărilor cu o povară mare a TB. Pentru a aborda aceste provocări, software-ul CAD poate juca un rol crucial. În 2021, OMS a publicat ghiduri actualizate, inclusiv recomandări pentru utilizarea unui sistem computerizat de detectare a TB (CAD) în screening-ul sistematic al tuberculozei. Acest software poate îmbunătăți acuratețea și consistența rezultatelor screening-ului radiologic. În plus, implementarea instalațiilor radiologice ultraportabile poate contribui la creșterea accesului la servicii medicale pentru populațiile cheie afectate.

Utilizarea instalațiilor radiologice ultraportabile este o opțiune eficientă și convenabilă pentru screeningul tuberculozei la persoanele adulte fără adăpost și la persoanele care consumă droguri, deoarece acestea sunt echipamente portabile și pot fi aduse în locații care sunt mai accesibile și convenabile pentru această populație vulnerabilă, aceste instalații radiologice ultraportabile utilizează tehnologia radiografiei digitale

Instalațiile radiologice ultraportabile sunt echipamente mici, ușoare și portabile, care pot fi transportate cu ușurință și utilizate în diverse locații. Aceste echipamente pot produce imagini radiologice de calitate bună. Utilizarea instalațiilor radiologice ultraportabile poate fi o soluție utilă pentru a reduce costurile și timpul necesar transportului deținuților la unitățile medicale externe. Utilizarea acestor echipamente poate contribui la îmbunătățirea calității îngrijirii medicale pentru deținuți.

În Republica Moldova pilotarea screening-ului sistematic la tuberculoză cu utilizarea instalațiilor radiologice ultraportabile a fost inițiată în baza:

- Ordinului MS nr. 580 din 26 iunie 2024 „Cu privire la pilotarea screening-ului radiologic la tuberculoză cu utilizarea instalațiilor radiologice ultraportabile”;

• Dispoziția MS nr. 31d din 18 ianuarie 2024 „Cu privire la organizarea activităților de depistare țintă a TB și a activităților de informare, educare și suport psiho-social pentru creșterea aderenței la tratament și prevenirea recidivelor, implementate de către organizațiile neguvernamentale active în tuberculoză”.

În conformitate cu proiectul pilot screening-ului radiologic a fost orientat către persoanele adulte fără adăpost și cele care consumă droguri în locațiile mai greu accesibile pentru lucrătorii din sistemul de sănătate cu utilizarea instalațiilor radiologice ultraportabile cu respectarea tuturor normelor de siguranță și de protecție a pacienților și personalului medical.

Pentru pilotarea studiului au fost utilizate instalațiile radiologice ultraportabile produse de Fuji și dotate cu CAD4TB. CAD4TB este un software riguros validat, conceput pentru a ajuta utilizatorii să detecteze rapid, precis și rentabil cazurile prezumtive de TB.

Este important de menționat că utilizarea instalațiilor radiologice ultraportabile a fost realizată de personal medical calificat. Au fost respectate toate normele de siguranță și de protecție a pacienților și personalului medical în timpul utilizării acestor echipamente.

Sistemul CAD4TB este un program software bazat pe principiile unei analize profunde. În imaginea radiologică tuberculoza se manifestă în diferite structuri anormale, cum ar fi modele texturale difuze, modele focale, anomalii legate de pleură, limfadenopatie și cavități

Sistemul computerizat de detectare a TB (CAD) în screening-ul sistematic al tuberculozei folosește tehnici de o analiză automată de ultimă generație

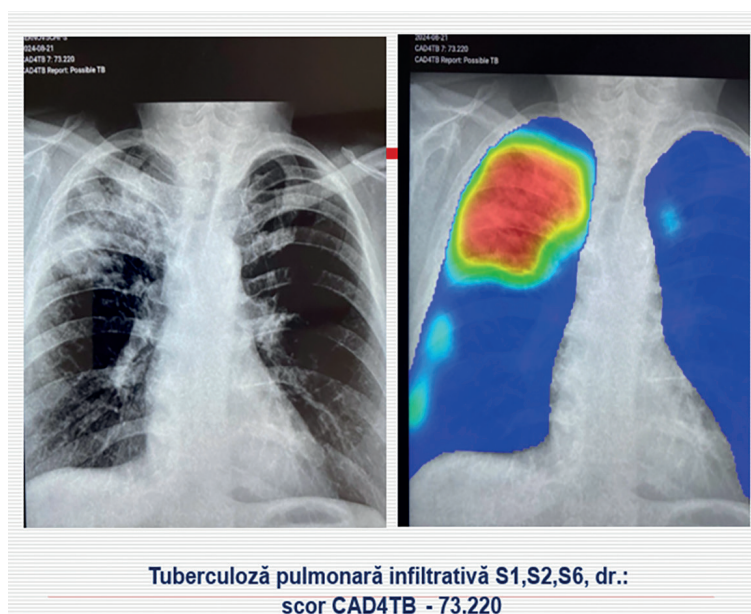
bazate pe principii analitice profunde pentru a detecta modificări radiologice similare. Se prelucrează un set mare de imagini radiologice achiziționate de la diferite site-uri din mai multe țări, iar zonele cu patologie pulmonară au fost adnotate și utilizate pentru dezvoltarea și instruirea integrală sistemului. Oferă un scor de tuberculoză cuprins între 0 și 100, indicând probabilitatea evoluției procesului patologic pulmonar. Indică probabilitatea prezenței tuberculozei la persoana prezentată în imagine. Generează o hartă termică care indică zonele anormale compatibile cu tuberculoza. Afișează harta termică ca o suprapunere colorată peste imaginile radiologice originale.

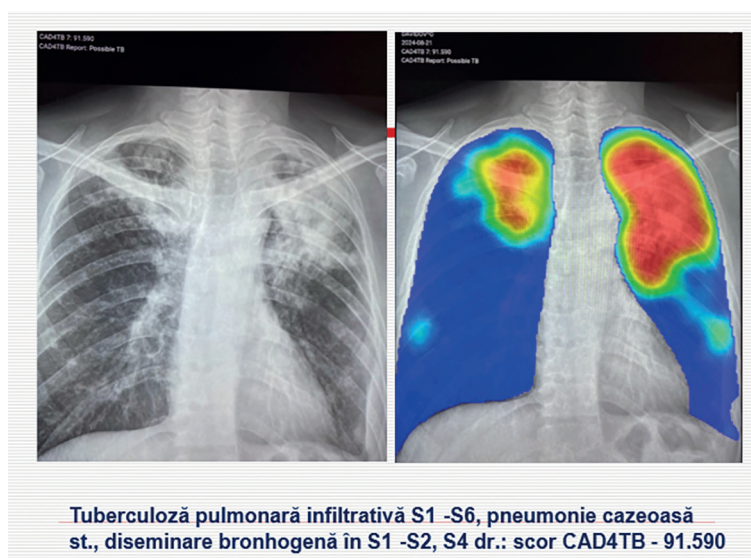
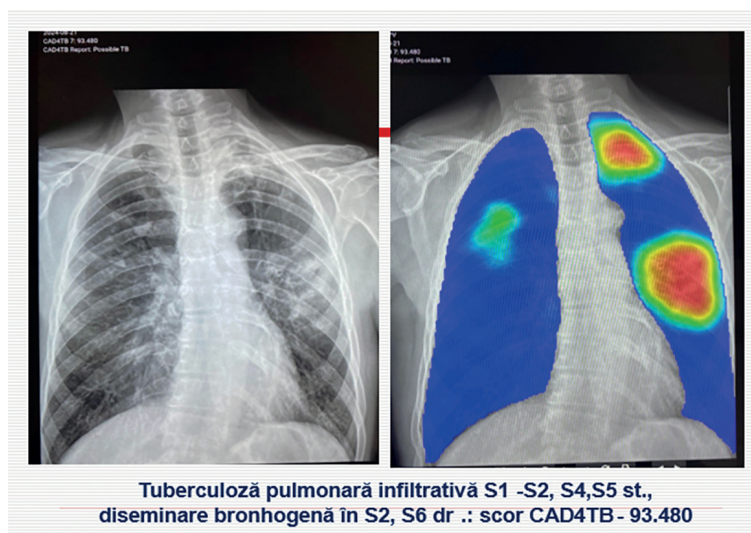
Pragul de scor CAD4TB este determinat de specificațiile producătorului, fără o calibrare suplimentară, dar luând în considerație particularitățile manifestărilor radiologice a pacienților cu tuberculoză pulmonară activă a fost determinat scorul CAD4TB cu o variație cuprinsă între $\geq 60.0 - 98.9$ și sechelelor de tuberculoză $- 25.0 - \geq 60.0$ este o necesitate de a verifica scorul CAD4TB în cadrul screening-ului actual cu acest scop în studiu au fost incluși 200 de pacienți cu diferite forme de tuberculoză activă.

Softul CAD4TB analizează imaginea radiologică care manifestă prin determinarea unui scor CAD4TB a diferitor forme clinice a tuberculozei pulmonare cu modificări radiologice locale sau difuze și generează o hartă pe principii densitometrice care indică zonele anormale compatibile cu tuberculoza:

Concluzii.

1. Utilizarea instalațiilor radiologice ultraportabile va contribui la depistarea precoce a tuberculozei pulmonare și la inițierea promptă a tratamentului și, prin urmare, poate reduce răspândirea bolii în comunitate.





2. Tehnologia de detectare asistată de computer (CAD) în screening-ul sistematic al tuberculozei pulmonare – CAD4TB este cea mai riguros validată tehnologie CAD pentru screening-ul și triajul TB.

3. Rezultatele obținute evidențiază performanța operațională, rentabilitatea și fiabilitatea. Aceasta include acuratețea, debitul zilnic, rentabilitatea, economisirea cartușelor Xpert și beneficiile integrării CAD4TB în algoritmi de screening TB.

4. Detectarea asistată de computer (CAD) este un instrument de interpretare pentru radiografia toracică care poate oferi o interpretare rapidă și automată a rezultatelor radiografiei și poate fi utilizat în plus la descrierea medicului radiolog.

Bibliografie.

1. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2024*. Geneva, Switzerland: WHO, 2024. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024>
2. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 2: screening: systematic screening for tuberculosis disease. 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240022676>
3. Murphy K, et al. *Computer aided detection of tuberculosis on chest radiographs: an evaluation of the CAD4TB v6 system*. Sci Rep 2020; 10(1): 1.
4. Kagujje M, Kerkhoff AD, Nteeni M, Dunn I, Mateyo K, Muyoyeta M. *The Performance of Computer-Aided Detection Digital Chest X-ray Reading Technologies for Triage of Active Tuberculosis Among Persons With a History of Previous Tuberculosis*. Clin Infect Dis. 2023 Feb 8;76(3):e894-e901. doi: 10.1093/cid/ciac679. PMID: 36004409; PMCID: PMC9907528.
5. Eui Jin Hwang, Won Gi Jeong, Pierre-Marie David, Matthew Arentz, Morten Ruhwald, Soon Ho Yoon. *AI for Detection of Tuberculosis: Implications for Global Health*. Radiology: Artificial Intelligence Vol. 6, No. 2. <https://doi.org/10.1148/ryai.230327>
6. GHID Organizarea și desfășurarea screening-ului sistematic și a tratamentului preventiv al tuberculozei., 50 p. Aprobă prin ordinul Ministerului Sănătății, nr.481 din 31.05.2023. Chișinău 2023.
7. Tuberculoza la adult Protocol clinic național (edițiile VI) PCN- 123, 210 p., Chișinău, 2024

УДК.: 577.21, УДК 616-002.5

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.04>

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ШТАММОВ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В РЕСПУБЛИКЕ АЗЕРБАЙДЖАН

¹Нурия САЛИМОВА, канд. мед. наук.,²Дмитрий ГРЯДУНОВ, др. биол. наук¹НИИ Легочных Заболеваний МЗ Азербайджанской Республики²Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской Академии Наукe-mail: konul_macnun@mail.ru

Резюме. С целью ранней диагностики лекарственно-устойчивого туберкулеза исследовано 198 образцов мокроты, полученных у первичных больных с различными клиническими формами туберкулеза легких, с использованием молекулярно-генетического метода набора реагентов «ТБ-ТЕСТ». Применение молекулярно-генетического метода определения лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза, обладающего высокой чувствительностью и специфичностью, значительно ускоряет диагностику, позволяя в течение 2-3 дней назначить больному рациональный режим терапии при поступлении в клинику. Метод обеспечивает одновременную идентификацию мутаций в генах *rpoB*, *katG*, *inhA*, *ahpC*, *embB*, *rrs*, *eis*, *gyrA*, *gyrB*, а также определяет основные клинически значимые генотипы *M. tuberculosis*, что дает возможность своевременно корректировать проводимое специфическое лечение.

Ключевые слова: Лекарственно-устойчивый туберкулез, «ТБ-ТЕСТ», молекулярно-генетический метод.

Summary. Molecular genetic characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated from newly identified tuberculosis patients in the Republic of Azerbaijan.

In order to facilitate the early diagnosis of drug-resistant tuberculosis, a total of 198 sputum samples were subjected to analysis using the “TB-TEST” molecular genetic diagnostic kit. The samples were obtained from primary patients presenting with a range of clinical forms of pulmonary tuberculosis. The use of a molecular-genetic assay with high sensitivity and specificity for the determination of drug susceptibility in the tuberculosis pathogen markedly accelerates the diagnosis process, enabling the prescription of a rational therapeutic regimen within a timeframe of 2-3 days upon admission to the clinic. The method simultaneously identifies mutations in the *rpoB*, *katG*, *inhA*, *ahpC*, *embB*, *rrs*, *eis*, *gyrA*, *gyrB* genes, and determines the primary clinically significant genotypes of *M. tuberculosis*. This enables prompt and targeted treatment adjustments.

Key words: Drug-resistant tuberculosis, „TB-TEST”, molecular genetic method.

Rezumat. Caracteristicile genetice moleculare ale tulpinilor de *Mycobacterium tuberculosis* izolate de la pacienții cu tuberculoză nou identificați din Republica Azerbaidjan.

În scopul diagnosticării precoce a tuberculozei rezistente la medicamente, 198 de probe de sputa obținute de la pacienți primari cu diferite forme clinice de tuberculoză pulmonară au fost examinate folosind metoda genetică moleculară, setul TB-TEST. Utilizarea unei metode genetice moleculare pentru determinarea sensibilității la medicament a agentului patogen al tuberculozei, care are sensibilitate și specificitate ridicate, accelerează semnificativ diagnosticul, permițând pacientului să i se prescrie un regim de tratament rațional în 2-3 zile de la internarea în clinică. Metoda oferă identificarea simultană a mutațiilor în genele *rpoB*, *katG*, *inhA*, *ahpC*, *embB*, *rrs*, *eis*, *gyrA*, *gyrB* și, de asemenea, determină principalele genotipuri semnificative clinic ale *M. tuberculosis*, ceea ce face posibilă corectarea în timp util a tratamentului specific.

Cuvinte cheie: Tuberculoză drogrezistentă, „TB-TEST”, metodă moleculară genetică.

Введение.

В последние годы у больных туберкулезом увеличилась выявляемость штаммов микобактерии туберкулеза (МБТ). Рост лекарственной устойчивости (ЛУ) *M. tuberculosis* представляет собой серьезную проблему для современного здравоохранения. В связи с этим особое внимание уделяется молекулярным

механизмам развития ЛУ при туберкулезе [2,3]. Природа устойчивости к ПТП обусловлена изменениями в структуре генома *M. tuberculosis* [4,8]. Геном МБТ был полностью расшифрован в 1998 г. группой авторов под руководством S.Cole и соавт.[5]. В результате полного секвенирования генома было выяснено, что хромосома МБТ состоит из 4 411 529 пар оснований, формирующих

4000 генов, имеет высокое содержание пар «гуанин+цитозин», которое отражается в соответствующем аминокислотном составе кодируемых белков. ЛУ развивается в результате одной или нескольких спонтанных мутаций в различных генах МБТ [4,7]. Известны гены МБТ ответственные за резистентность к ПТП, также изучены механизмы развития устойчивости к препаратам, связанные с возникновением мутаций в этих генах [3]. Туберкулез, вызванный резистентным к ПТП возбудителем – представляет собой наиболее опасную форму нередко приводящую к неблагоприятным исходам [8,9]. Для назначения больному оптимальной схемы лечения ПТП важно не только обнаружить возбудителя, но и в максимально короткие сроки определить его чувствительность к ПТП, прежде всего к рифампицину (Rif) и изониазиду (H) [10,11]. Ранняя диагностика резистентного туберкулеза в реальной клинической практике затруднена в связи с тем, что - традиционный метод абсолютных концентрации на плотной среде Левенштейна-Йенсена (ЛЙ) для тестирования ЛЧ занимает не менее 45-90 дней [11,12]. С помощью молекулярно-генетических методов, основанных на выявлении точечных мутаций, ассоциированных с резистентностью к ПТП, можно решить проблему ранней диагностики резистентного туберкулеза [13,15]. Среди молекулярно-биологических методов, применяемых для выявления МЛУ и пре-ШЛУ форм (предширокой лекарственной устойчивости) ТБ, особую нашу занимает разработанный в Институте молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук набор реагентов «ТБ-ТЕСТ» (Регистрационное удостоверение Росздравнадзора РЗН 2014/1709), обеспечивающий одновременное установление основных генотипов возбудителя туберкулеза и идентификацию генетических детерминант устойчивости МБТ к рифампицину, изониазиду, фторхинолонам, аминогликозидам, капреомицину и этамбутолу [16,17]. Установленные корреляции между генетическими маркерами резистентности и уровнем фенотипической чувствительности возбудителя ТБ к ПТП позволяют дифференцированно назначать высокие дозы лекарств или наоборот, удалять конкретные препараты из схем терапии МЛУ и преШЛУ ТБ [18].

Цель исследования.

Целью настоящей работы является идентификация генетических детерминант устойчивости МБТ к препаратам первого и

второго ряда в генах *rpoB*, *katG*, *inhA*, *ahpC*, *embB*, *rrs*, *eis*, *gyrA*, *gyrB*, а также определение генотипов МБТ, выделенных в штаммах, полученных от впервые выявленных больных туберкулезом в Азербайджанской Республике.

Материалы и методы.

Обследовано 198 больных в возрасте от 18 до 80 лет с различными клиническими формами туберкулеза, впервые поступивших в отделения туберкулеза НИИ Легочных Заболеваний МЗ Азербайджанской Республики. Из 198 пациентов 53 (26,8%) составили женщины и 145 (73,2%) мужчины. Для идентификации мутаций в генах МБТ, ассоциированных с устойчивостью к ПТП, использовали набор реагентов «ТБ-ТЕСТ» [17, 19]. Пробоподготовку клинического материала (мокрота, бронхиальный секрет, бронхоальвеолярный лаваж) и экстрагирование ДНК МБТ из диагностических проб осуществляли, исходя из руководства к набору реагентов «ТБ-ТЕСТ». Процедура анализа включала мультиплексную ПЦР с адаптерными праймерами и циклической элонгацией с целью одновременной амплификации и флуоресцентного маркирования 17 локусов генома *M.tuberculosis*, с последующей гибридизацией на гидрогелевом биочипе. Биочип, являющийся ключевым компонентом разработанного набора, позволяет идентифицировать ДНК *M.tuberculosis complex*, устанавливать принадлежность возбудителя к наиболее распространенным генотипам Beijing B0/W148, Haarlem, LAM, Ural и выявлять, суммарно, 120 генетических детерминант лекарственной устойчивости, в том числе:

- 28 мутаций в гене *rpoB*, ассоциированных с устойчивостью к Rif;
- 11 мутаций в гене *katG*, 5 мутаций в гене *inhA*, 5 мутаций в гене *ahpC*, ассоциированных с устойчивостью к H;
- 15 мутаций в гене *gyrA*, 23 мутации в гене *gyrB*, ассоциированных с устойчивостью к фторхинолонам (FQ);
- 4 мутации в гене *rrs*, 6 мутаций в гене *eis*, ассоциированных с устойчивостью к канамицину (KAN), амикацину (АМК), капреомицину (CAP);
- 23 мутации в гене *embB*, ассоциированных с устойчивостью к этамбутолу (ЕМВ).

Результаты анализа на биочипах регистрировали с использованием универсального аппаратно-программного комплекса для анализа биочипов (УАПК) с соответствующим программным обеспечением «Imageware» (ООО «БИОЧИП-ИМБ», Россия). Исследование

проводилось совместно с сотрудниками Института Молекулярной Биологии им. В.А.Энгельгардта РАН и НИИ Легочных Заболеваний МЗ Азербайджанской Республики.

Результаты и обсуждение.

В 198 образцах ДНК, полученных из мокроты впервые выявленных больных туберкулезом, с использованием набором «ТБ-ТЕСТ», выявлено 62 варианта мутаций в генах *rpoB*, *katG*, *inhA*, *ahpC*, *embB*, *rrs*, *eis*, *gyrA*, *gyrB*. Из выявленных 62 вариантов мутаций 16 типов (26%) приходилось на ген *rpoB*; 16 (26%) – встречались в генах *katG*, *inhA*, *ahpC*; 11 (18%) – в гене *emB*; 12 (19 %) наблюдали в генах *gyrA* и *gyrB*; 7 (11 %) в генах- *rrs* и *eis*. Как видно из таблицы 1, в гене *rpoB* наиболее часто (78,0%) выявляли мутацию Ser 531Leu (замена аминокислоты серин на лейцин) в кодоне 531 приводящая к формированию высокой степени резистентности МБТ к рифампицину. В то же время, Азербайджанская популяция возбудителя туберкулеза характеризовалась достаточно высокой степенью гетерогенности по мутациям в гене *rpoB*, характерным для устойчивых к рифампицину МБТ. Так, немалая доля штаммов обладала заменами в кодонах 526 и 516 гена *rpoB* (Таблица 1).

Выявлено 16 вариантов мутаций в генах *katG* (82,3%), *inhA* (10,9%), *ahpC* (6,8%), ассоциированных с устойчивостью к изониазиду (Н). Большинство замен зарегистрировано в

гене *katG*, с преобладанием замены серина на треонин в кодоне 315 (Ser315Thr) 26,8%). Вторым по распространенности являлась также замена в кодоне 315 гена *katG* (Ser315Gly). В генах *inhA* и *ahpC* найдены мутации с заменами нуклеотидов, ассоциированные низким уровнем устойчивости к изониазиду, в частности, преобладала замена цитозина на тимин, локализованная в 15 позиции гена *inhA* (T15(C→T)) (Таблица 2).

В исследуемой выборке детерминанты устойчивости к изониазиду регистрировали одновременно в нескольких генах (21,2%); одновременно в двух разных генах - 20,7% (n=40), из них: *katG+inhA* – 16,6% (n=32); *katG+ahpC* –3,1% (n=6); *ahpC+inhA* – 1,0% (n=2). Наиболее часто встречались комбинация мутаций в генах *katG* и *inhA* (Ser315Thr+T15). В четырех штаммах выявляли комбинацию мутаций S315T/I335V в двух разных кодонах гена *katG*. Один изолят содержал мутации сразу в трех генах (*katG+inhA+ahpC*).

Выявлено 11 вариантов мутаций в различных локусах гена *embB*, ассоциированных с устойчивостью к этамбутолу(Таблица 3). Обнаружена комбинация мутаций N296H/M302I1 в двух разных кодонах гена *embB*. Исследуемая выборка характеризуется существенной гетерогенностью по заменам в гене *embB*. Доминирующими мутациями являлись Met306Val (33,1%), Glu497Arg (23,1%), Asp296Ala (19,0%).

Таблица 1

Мутации в гене *rpoB* МБТ, выявленные с использованием набора реагентов «ТБ-ТЕСТ»

Препарат	Ген	Кодон	Аминокислотные замены	Количество (%)
Р И Ф А М П И Ц И Н	<i>rpoB</i>	533	Leu533Pro	3 (1,7%)
		531	Ser 531Leu	135 (78,0%)
			Ser531Trp	1 (0,6%)
		526	His526Asp	15 (8,5%)
			His526Tyr	1 (0,6%)
			His526Asn	1 (0,6%)
			His526Cys	2 (1,2%)
			His526Leu	1 (0,6%)
			His526Arg	1 (0,6%)
		516	Asp516Val	7 (4,0%)
			Asp516Gly	1 (0,6%)
			Asp516Tyr	1 (0,6%)
			Asp516Glu	1 (0,6%)
		513	Asn513Gly	1 (0,6%)
			Gln513Gly	1 (0,6%)
		511	Leu511Pro	1 (0,6%)

Таблица 2

Мутации в генах *katG*, *inhA* и *ahpC* МБТ, выявленные с использованием набора реагентов «ТБ-ТЕСТ»

Препарат	Ген	Всего n (%)	Кодон	Аминокислотные замены	Нуклеотидные замены	Количество n (%)
И З О Н И А З И Д	katG	159 (82,3%)	315	Ser315Thr(1)	AGC®ACC	139 (72,0%)
				Ser315Gly	AGC®GGC	5 (2,6%)
				Ser315Thr(2)	AGC®ACA	3 (1,6%)
				Ser315Arg(1)	AGC®CGC	2 (1,0%)
				Ser315İle	AGC®ATC	1 (0,5%)
				Ser315Asn	AGC®AAC	1 (0,5%)
			328	Trp328Leu	TGG®TTG	2 (1,0%)
			335	İle335Val	ATC®GTC	6 (3,1%)
	inhA	21 (10,9%)	A8	-	T®A	2 (1,0%)
			T15	-	C®T	15 (7,8%)
			G8	-	T®G	3 (1,6%)
			G16	-	A®G	1 (0,5%)
	ahpC	13 (6,8%)	A6	-	G®A	5 (2,6%)
			T10	-	C®T	4 (2,1%)
			T12	-	C®T	3 (1,6%)
			A9	-	G®A	1 (0,5%)

Таблица 3

Мутации в гене *embB* МБТ, выявленные с использованием набора «ТБ-ТЕСТ».

Препарат	Ген	Всего n (%)	Кодон	Аминокислотные замены	Число n (%)
Э Т А М Б У Т О Л	<i>embB1</i>	62 (51,3%)	306	Met306Val	40 (33,1%)
				Met306İle (1)	9 (7,4%)
				Met306İle (2)	6 (5,0%)
				Met306Leu	1 (0,8%)
			319	Tyr319Cys	2 (1,7%)
				Tyr319Ser	1 (0,8%)
			296	Asn296His	3 (2,5%)
	<i>embB2</i>	23 (19,0%)	354	Asp296Ala	23 (19,0%)
	<i>embB3</i>	36 (29,7%)	497	Glu497Arg	28 (23,1%)
			406	Gly406Ala	1 (0,8%)
				Gly406Asp	7 (5,8%)

Резистентность к препаратам группы фторхинолонов была обусловлена 12 типами мутаций в генах *gyrA* и *gyrB* (Таблица 4). Большая их часть зарегистрирована в 94 кодоне гена *gyrA* (D94G/S95T- 40,6%). На втором месте по частоте встречаемости в гене *gyrA* находилась замена в 90 кодоне аланина на валин (A90V-22,0%). Третьей по встречаемости была замена аспарагина на аспаргат в кодоне 538 гена *gyrB* (N538D – 5,5%).

Мутации, ассоциированные с устойчивостью к канамицину, амикацину и капреомицину, были локализованы в гене *rrs* с тремя вариантами мутаций и в гене *eis* – с 4 типами мутаций

(Таблица 5). Наиболее частой мутацией в гене *rrs* была замена аденина на гуанин (a140lg – 47,3%)

Анализ результатов генотипирования *M. tuberculosis* с использованием набора реагентов «ТБ-ТЕСТ» показал преобладание МБТ генотипа Beijing (Рисунок 1). Принадлежность МБТ к данному генотипу коррелировала с выявлением МЛУ-или преШЛУ-фенотипа, что указывает на клиническую значимость выявления данного кластера. Детальный анализ 198 штаммов позволил выявить 11 различных генетических кластеров МБТ: 39,4% (n=78) относились к кластеру Beijing; 19,7% (n=39) к субкластеру

Таблица 4

Мутации в генах *gyrA* и *gyrB* МБТ, выявленные с использованием набора реагентов «ТБ-ТЕСТ».

Препарат	Ген	Всего n (%)	Кодон	Аминокислотные замены	Количество n (%)
Ф Т О Р Х И Н А Л О Н Ы	<i>gyrA</i>	81 (89,0%)	94/95	D94G/S95T	37 (40,6%)
				D94A/S95T	4 (4,4%)
				D94H/S95T	1 (1,1%)
				D94N/S95T	9 (9,9%)
				D94V/S95T	1 (1,1%)
				D94Y/S95T	3 (3,3%)
	<i>gyrB</i>	10 (11,0%)	90	Ala90Val	20 (22,0%)
			91	Ser91Pro	6 (6,6%)
			485	Arg485Leu	1 (1,1%)
			543	Ala543Thr	1 (1,1%)
			538	Asn538Asp	5 (5,5%)
			539	Thr539Asn	3 (3,3%)

Таблица 5

Мутации в гене *rrs* и *eis* МБТ, выявленные с использованием набора реагентов «ТБ-ТЕСТ».

Препарат	Ген	Всего n (%)	Кодон	Нуклеотидные замены	Всего n (%)
Аминогликозиды, капреомицин, канамицин, амикацин	<i>rrs</i>	54 (49,1%)	1401	A®G	52 (47,3%)
			1402	C®T	1 (0,9%)
			1484	G®T	1 (0,9%)
	<i>eis</i>	56 (50,9%)	10	G®A	14 (12,7%)
			12	C®T	21 (19,1%)
			14	C®T	15 (13,6%)
			37	G®T	6 (5,5%)

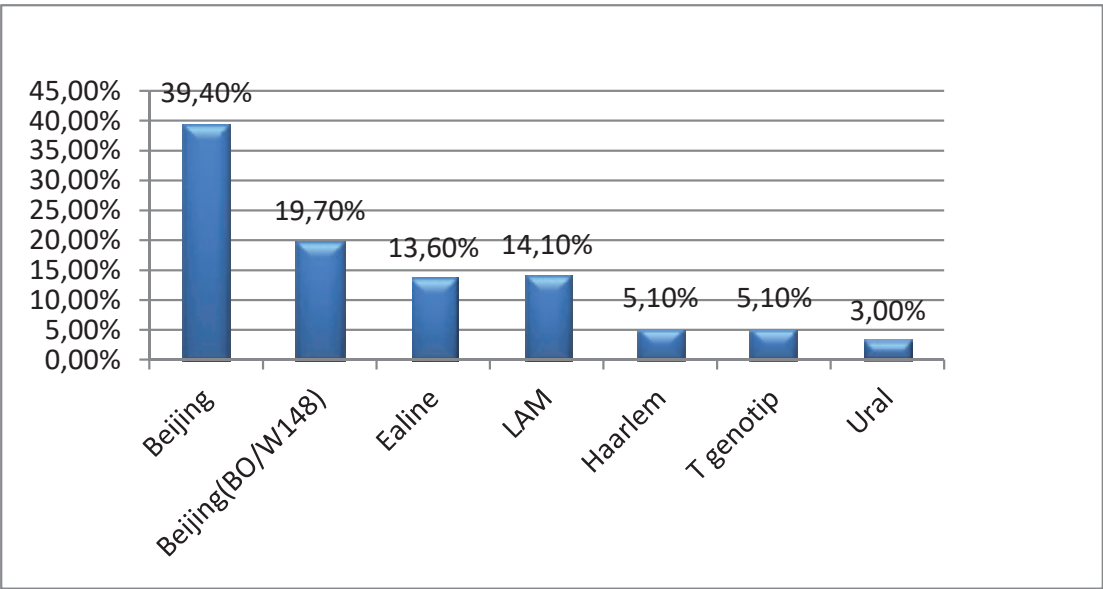


Рисунок 1. Генотипы МБТ, выявленные с использованием набора реагентов «ТБ-ТЕСТ».

Beijing BO/W148; 13,6% (n=27) к EA line (Евро-Американской линии); 14,1% (n=28) относились к подтипам кластера LAM (LAM9-Латинская Америка, LAM11-ZWE – Зимбабве); 5,1% (n=10) принадлежали к кластеру Harlem (H3 и H4); 5,1% (n=10) принадлежали к подтипам кластера T (T1 и T5_Rus) и 3,0% (n=6) относились к кластеру Ural.

Выводы.

1. В ходе проведенных исследований у штаммов МБТ, выделенных от впервые выявленных больных туберкулезом Республики Азербайджан, выявлено 62 варианта мутаций. Штаммы отнесены к 11 различным генотипам, что показывает высокую гетерогенность Азербайджанской популяции возбудителя туберкулеза.

2. Частоты встречаемости штаммов, устойчивых к ПТП первого и второго ряда, варьируют:

А. Как и в других регионах мира, в Азербайджане доминируют следующие мутации: Ser 531Leu в гене *rpoB* – (78,0%); Ser315Thr(1) в гене *katG* – (72,0%); Met306Val в гене *embB* – (33,1%); D94G/S95T в гене *gyrA* – (40,6%); a1401g в гене *rrs* – (47,3%)

В. В то же время, для Азербайджана характерны также следующие мутации: His526Asp/ Asp516Val в гене *rpoB*; Ser315Gly/ Ile335Val в гене *katG*; Glu497Arg/ Asp296Ala в гене *embB*; N538D в гене *gyrB*; (c12t/c14t/g10a) в гене *eis*.

3. Среди различных генотипов МБТ по частоте встречаемости преобладали представители кластера Beijing (включая субкластер Beijing BO/W148).

Заключение.

Молекулярно-генетический метод набор реагентов «ТБ-ТЕСТ» можно считать концептуальным в правильном подборе химиотерапии при последующем лечении больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом.

Рациональный выбор химиотерапии на ранней стадии заболевания более целесообразен с фармако-экономической точки зрения, поскольку характеризуется невысокой стоимостью и сопоставимой эффективностью.

Список литературы.

1. *Global tuberculosis report 2024*. Geneva: World Health Organization; 2024.
2. Farhat M., Cox H., Ghanem M., et al. *Drug-resistant tuberculosis: a persistent global health concern*. Nat. Rev. Microbiol., 2024; 22(10):617-35.
3. Hameed H.M.A., Islam M.M., Chhotaray C., et al. *Molecular Targets Related Drug Resistance Mechanisms in MDR-, XDR-, and TDR-Mycobacterium*

- tuberculosis Strains*. Front. Cell. Infect. Microbiol., 2018; 8:114.
4. Swain, S.S., Sharma, D., Hussain, T., & Pati, S. *Molecular mechanisms of underlying genetic factors and associated mutations for drug resistance in Mycobacterium tuberculosis*. Emerg. Microbes & Infect., 2020; 9(1):1651–63.
5. Cole ST, Brosch R, Parkhill J, et al. *Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence*. Nature, 1998; 393(6685):537-44.
6. Sachan R.S.K, Mistry V., Dholaria M., et al. *Overcoming Mycobacterium tuberculosis Drug Resistance: Novel Medications and Repositioning Strategies*. ACS Omega, 2023; 8(36):32244-57.
7. Walker T.M., Miotto P., Köser C.U., et al. *The 2021 WHO catalogue of Mycobacterium tuberculosis complex mutations associated with drug resistance: A genotypic analysis*. Lancet Microbe, 2022; 3(4):e265-e273.
8. Zürcher K, Reichmuth ML, Ballif M, et al. *Mortality from drug-resistant tuberculosis in high-burden countries comparing routine drug susceptibility testing with whole-genome sequencing: a multicentre cohort study*. Lancet Microbe, 2021; 2(7): e320-e330.
9. Chen Y., Chen W., Cheng Z., et al. *Global burden of HIV-negative multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis based on Global Burden of Disease Study 2021*. Science in One Health., 2024; 3: 100072.
10. Jang J.G., Chung J.H. *Diagnosis and treatment of multidrug-resistant tuberculosis*. Yeungnam Univ. J. Med., 2020; 37(4): 277-85.
11. Sanchini A., Lanni A., Giannoni F., Mustazzolu A. *Exploring diagnostic methods for drug-resistant tuberculosis: A comprehensive overview*. Tuberculosis (Edinb)., 2024; 148: 102522.
12. Antimycobacterial Susceptibility Testing Group. *Updating the approaches to define susceptibility and resistance to anti-tuberculosis agents: implications for diagnosis and treatment*. Eur. Respir. J., 2022; 59(4): 2200166.
13. Nandlal L., Perumal R., Naidoo K. *Rapid Molecular Assays for the Diagnosis of Drug-Resistant Tuberculosis*. Infect. Drug Resist., 2022; 15: 4971-84.
14. Nguyen T.N.A, Anton-Le Berre V., Bañuls A.L., Nguyen T.V.A. *Molecular Diagnosis of Drug-Resistant Tuberculosis; A Literature Review*. Front. Microbiol., 2019; 10: 794.
15. Khan Z., Ualiyeva D., Jamal K., et al. *Molecular diagnostics and potential therapeutic options for mycobacterium tuberculosis: Where we stand*. Medicine in Omics, 2023; 8: 100022.
16. Беспярых Ю.А., Шитиков Е.А., Зименков Д.В., и др. *Определение лекарственной устойчивости и генотипирование клинических штаммов Mycobacterium tuberculosis при помощи экспериментального набора «ТБ-ТЕСТ»*. Пульмонология, 2013; 4: 77-81.

17. Zimenkov D.V., Kulagina E.V., Antonova O.V., et al. *Simultaneous drug resistance detection and genotyping of Mycobacterium tuberculosis using a low-density hydrogel microarray*. J. Antimicrob. Chemother., 2016; 71(6): 1520-31.
18. Nosova E., Zimenkov D., Khakhalina A., et al. *A comparison of the Sensititre MycoTB Plate, the Bactec MGIT 960, and a microarray-based molecular assay for the detection of drug resistance in clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis in Moscow, Russia*. PLoS One, 2016; 11(11): e0167093.
19. Gryadunov D.A., Shaskolskiy B.L., Nasedkina T.V., et al. *The EIMB hydrogel microarrays technology: thirty years later*. Acta Naturae, 2018; 4(39): 4-18.
20. Shea J, Halse TA, Kohlerschmidt D, et al. *Low-Level Rifampin Resistance and rpoB Mutations in Mycobacterium tuberculosis: an Analysis of Whole-Genome Sequencing and Drug Susceptibility Test Data in New York*. J. Clin. Microbiol., 2021; 59(4): e01885-20.

C.Z.U.: 616-002.5-07

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.05>

DISCREPANȚE DINTRE REZULTATELE TESTĂRII SENSIBILITĂȚII *M.TUBERCULOSIS* PRIN METODE FENOTIPICE ȘI GENOTIPICE

Nelly CIOBANU, microbiolog, doctorandă

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

e-mail: nelly.ciobanu28@gmail.com

Rezumat.

Creșterea numărului cazurilor de tuberculoză rezistentă și eșecurile terapeutice în tratamentul acestor forme, impune necesitatea optimizării testelor de sensibilitate a *M.tuberculosis*. Actualmente încă nu există o metodă unanim acceptată și sigură pentru diagnosticul de laborator al TB și de cele mai multe ori se cere aplicarea mai multor metode. Cunoașterea și analiza sinergică a mutațiilor în genomul *M.tuberculosis*, evaluarea rezultatelor testelor fenotipice cu diferite nivele de rezistență, precum și informațiile despre rezultatele clinice vor îmbunătăți în mod substanțial tratamentul pacienților cu TB rezistentă. Evaluarea diferitor tipuri de rezistență genotipică, cu descrierea mutațiilor care conferă rezistență joasă sau înaltă, este în coerență nivelul de rezistență fenotipică, și de asemenea face posibilă ajustarea schemelor de tratament, care la rândul lor influențează pozitiv la durata și rezultatele tratamentului.

Cuvinte-cheie: *M.tuberculosis*, rezistența către medicamente, metode de testare a sensibilității.

Summary. Discrepancies between the results of *M.tuberculosis* susceptibility testing by phenotypic and genotypic methods

The increase in the number of cases of drug-resistant TB and the therapeutic failures in the treatment, imposes the need to optimize the sensitivity tests of *M.tuberculosis*. There is still no unanimously accepted and reliable method for the laboratory diagnosis of TB and most often the application of several methods is required. Knowledge and synergistic analysis of mutations in the *M. tuberculosis* genome, evaluation of the results of phenotypic tests with different levels of resistance, as well as information about clinical outcomes will substantially improve the treatment of patients with drug-resistant TB. Evaluation of different types of genotypic resistance, with the description of mutations that confer low or high resistance, is consistent with the level of phenotypic resistance, and also makes it possible to adjust treatment regimens, which in turn positively influence the duration and results of treatment.

Key words: *M.tuberculosis*, drug resistance, methods of sensitivity testing.

Резюме. Расхождения результатов тестирования *M.tuberculosis* фенотипическими и генотипическими методами.

Увеличение числа случаев резистентного туберкулеза и терапевтические неудачи в лечении этих форм диктуют необходимость оптимизации тестов на чувствительность *M.tuberculosis*. В настоящее время не существует общепризнанного метода лабораторной диагностики туберкулеза и в большинстве случаев требуется применение нескольких методов. Знание и синергетический анализ мутаций в геноме *M.tuberculosis*, оценка результатов фенотипических тестов с разным уровнем резистентности, а также информация о клинических результатах существенно улучшат лечение больных резистентным туберкулезом. Оценка различных типов генотипической устойчивости с описанием мутаций, обуславливающих низкую или высокую устойчивость, согласуется с уровнем фенотипической устойчивости, а также позволяет корректировать лечение, что в свою очередь положительно влияет на результаты лечения.

Ключевые слова: *M.tuberculosis*, лекарственная устойчивость, методы тестирования чувствительности.

Introducere.

În ultimele decenii metodele rapide de diagnostic și testare a rezistenței la medicamentele antituberculoase au fost studiate și dezvoltate foarte 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.

Pe măsură ce tehnologiile moleculare sunt în continuă dezvoltare, este important ca informația despre rezultatele TS moleculare, despre metodele

fenotipice cantitative de testare a rezistenței la medicamente și evoluția clinică, să se potrivească (în baze de date verificate calitativ). Acest lucru este important nu doar pentru mutații cu relevanță clinică cunoscută, ci și pentru marea majoritate a mutațiilor identificate prin secvențierea întregului genom micobacterian (WGS), fără o semnificație cunoscută încă.

Spre regret, multiplele locații ale mutațiilor pentru un medicament și faptul că rezistența la fiecare medicament în parte poate implica mutații în mai

mult de o genă sau în loci distincți ai aceleiași gene, fac ca testele moleculare de detecție a rezistenței la medicamente să devină o sarcină dificilă. De exemplu, mutațiile asociate cu rezistența la INH au fost găsite în gena catalazei micobacteriene (*katG*) și în genele care codifică enzimele ce participă la sinteza acidului micolic din peretele celular (*inhA*). Totodată, se cunoaște, că aproximativ 15-25% din izolatele rezistente la INH nu conțin mutații în aceste regiuni, ceea ce indică faptul că, în rezistența la acest medicament, sunt, implicate de asemenea și alte gene.

Rezistența la RIF este mai ușor de evaluat folosind metodele moleculare, deoarece mai mult de 96% din tulpinile *M. tuberculosis* rezistente la RIF conțin mutații într-o regiune bine definită - *81-bp* (codonul 27), regiunea centrală a genei ce codifică subunitatea beta a polimerazei ARN (*rpoB*). Totuși, unele mutații asociate cu rezistența la RIF, de asemenea, pot apărea și în alte regiuni ale *rpoB*, deși mai puțin frecvent (de ex., mutația V146F în regiunea N-terminală).

Actualmente încă nu există o metodă unanim acceptată și sigură pentru diagnosticul de laborator al TB și de cele mai multe ori se cere aplicarea mai multor metode, atât pentru detecție și confirmare, cât și pentru monitorizarea tratamentului antituberculos.

Astfel, dezvoltarea și implementarea testelor rapide de diagnostic și testare a sensibilității către medicamente necesită o abordare complexă a acestor metode. Pentru compilarea performanțelor metodelor de laborator și pentru utilizarea lor eficientă, cu generarea de informații complete și rapide pentru pacient, este foarte important ca diagnosticul de laborator să fie efectuat gradual, pornind de la metode de complexitate scăzută și continuând cu metode mai complexe și mai sigure, de la laboratoare cu facilități

mai mici spre laboratoare cu posibilități mai mari, acești pași fiind expuși într-un singur algoritm de diagnostic, acceptat și utilizat de către toți lucrătorii medicali implicați în controlul TB.

Scopul studiului. *Evaluarea discrepanțelor dintre rezultatele testării sensibilității M.tuberculosis către medicamente prin metode fenotipice și genotipice.*

Material și metode.

Testarea rezistenței fenotipice a *M.tuberculosis* a fost efectuată pe medii solide (Lowenstein-Jensen) și pe medii lichide (Middlebrook 7H9) în sistemul BACTEC MGIT-960 în combinație cu soft-ul EpiCenter echipat cu modulul TBExiST. Acest sistem oferă informații suplimentare pentru estimarea rezultatelor discrepante și luarea de decizii corecte la pacienții cu TB MDR, în special în cazurile TB XDR.

Pentru evaluarea rezistenței genotipice și spectrul de mutații responsabile de rezistența la diferite preparate au fost utilizate metode molecular genetice GenoType MTBDR*plus* & *sl*.

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

Rezultate.

Pentru estimarea ponderii diferitor mutații responsabile de rezistența *M.tuberculosis* către preparatele antibacteriene a fost studiată baza de date a rezultatelor investigațiilor molecular genetice pe parcursul anilor 2018-2019 din Laboratorul Național de Referință a Institutului de Ftiziopneumologie. Au fost analizate 4570 rezultate ale metodei molecular genetice MTBDR*plus*. Astfel, din totalul de probe testate în 37.9% cazuri (n=1734) au fost sensibile către Rifampicină, și în 62.1% cazuri (n=2836) tulpinile testate au prezentat rezistență către Rifampicină. Cea mai frecventă mutație care a fost responsabilă

Tabela 1.

Spectrul de mutații responsabile de rezistența la diferite preparate antituberculoase.

Isoniazid	Rifampicin	FQ	INJ
<i>katG</i>	<i>rpoB</i>	<i>gyrA</i>	<i>rrs</i>
Rezistență înaltă	Rezistență înaltă	Rezistență înaltă	1401 A-G
MUT1 S315T1	MUT 3 S531L (S450L)	gyrA MUT3C(gyrA D94G)	1462 A-T
MUT2 S315T2	MUT2AH526Y (H445Y)	gyrA MUT3D(gyrA D94H)	1484 G-T
	MUT 2B H526D (H445D)	gyrAMUT3B(gyrA D94N/Y)	1486 A-T
Rezistență joasă	Rezistență joasă	Rezistență joasă	<i>eis promoter</i>
<i>inhA</i> promoter	MUT 1 D516V (D435V)	gyrA MUT1 (gyrA A90V)	-10 G-A
MUT1 c-15t		gyrA MUT2 (gyrA S91P)	-12 C-T
MUT2 a-16g		gyrA MUT3A (gyrA D94A)	-14 C-T
MUT3 t-8c		gyrB MUT1 (gyrB N538D)	-43 A-T
MUT4 t-8a		gyrB MUT2 (gyrB E540D)	

Tabela 2.

Discrepanțele prezente în rezultatele metodelor fenotipice (MGIT 960) și moleculare (GeneXpertMTB/RIF/Ultra, GenoType MTBDRplus/sl).

BACTEC MGIT 960	Xpert Sens	Xpert Rez	Total
Cultura RIF Sens	910	22	932
Cultura RIF Rez	2	393	395
Discrepanțe Sens, %	2.4		1327
Discrepanțe Rez; %	0.5		
MTBDRplus	Xpert Sens	Xpert Rez	Total
MTBDRplus RIF Sens	366	16	382
MTBDRplus RIF Rez	3	282	285
Discrepanțe Sens, %	4.2		667
Discrepanțe Rez; %	1.1		
BACTEC MGIT 960	MTBDRplus -Sens	MTBDRplus -Rez	Total
Cultura RIF Sens	929	12	941
Cultura RIF Rez	8	730	738
Discrepanțe Sens, %	1.3		1679
Discrepanțe Rez; %	1.1		
BACTEC MGIT 960	MTBDRsl -Sens	MTBDRsl -Rez	Total
Cultura FQ Sens	770	25	795
Cultura FQ Rez	25	277	302
Discrepanțe Sens, %	3.1		1097
Discrepanțe Rez; %	8.3		

de rezistență a 2067 tulpini de *M.tuberculosis* a fost mutația rpoB cu codonul S531L TCG-TGG, si a constituit 72.9%. Această mutație este responsabilă de rezistența de nivel înalt. Doar în 3.7% cazuri (n=106) rezistența la Rifampicină a fost provocată de alte mutații și în 23.4% cazuri (n=663) nu au fost depistate mutații, dar au lipsit genele sălbatice ale ADN M.tb, și astfel au fost evaluate ca tulpini rezistente.

Sensibile către Isoniazidă au fost depistate 30.9% tulpini *M.tuberculosis* (n=1411) și 69.1% (n=3159) tulpini au prezentat rezistență. Cea mai frecventă mutație responsabilă de rezistență la Isoniazidă a fost mutația katG cu codonul 315 AGC-ACC, cu prezența sau absența mutației inhA – 87.9% tulpini (n=2777). Doar mutația inhA aparte a fost detectată în 2.6% cazuri (n=81 tulpini). Această mutație este responsabilă de rezistența de nivel jos a M.tuberculosis. Pentru 9.5% tulpini (n=301) nu au fost depistate mutații, dar au lipsit genele sălbatice ale ADN M.tuberculosis, și astfel au fost evaluate ca tulpini rezistente.

De asemenea au fost evaluate discrepanțele în rezultatele metodelor **fenotipice și genotipice**. Rezultate importante au fost obținute la evaluarea metodelor culturale fenotipice, care sunt recomandate de OMS ca “standardul de aur” în diagnosticul microbiologic al tuberculozei și metodele moleculare, care sunt pe larg implementate astăzi în practica laboratoarelor din domeniu, ca metode de rutină.

Astfel, la evaluarea a 1327 de rezultate paralele obținute prin metoda BACTEC MGIT 960 și metoda moleculară GeneXpert MTB/RIF&Ultra sau înregistrat 2.4% discrepanțe la rezultatele sensibile pentru Rifampicină (22 rezultate fenotipic sensibile au demonstrat rezistență genotipică, din 932 tulpini) și 0.5% la rezultatele rezistente pentru Rifampicină (2 rezultate din 395 tulpini rezistente).

Dintre 667 rezultate paralele obținute prin metodele genetice GeneXpert MTB/RIF, GeneXpert MTB/Ultra și GenoType MTBDRplus au fost înregistrate 4.2% rezultate discrepante la tulpinile sensibile la GenoType MTBDRplus, dar rezistente la GeneXpert MTB/RIF (16 tulpini din 382 sensibile) și 1.1% la tulpinile rezistente la GenoType MTBDRplus, dar sensibile la GeneXpert MTB/RIF (3 tulpini din 285).

La evaluarea a 1679 de rezultate paralele obținute prin metoda culturală convențională BACTEC MGIT 960 și metoda molecular genetică GenoType MTBDRplus sau înregistrat 1.3% discrepanțe la rezultatele sensibile pentru Rifampicină (12 rezultate din 941 tulpini sensibile) și 1.1% la rezultatele rezistente pentru Rifampicină (8 din 738 tulpini rezistente).

Cele mai elocvente rezultate au fost depistate la evaluarea rezultatelor paralele obținute prin metoda culturală convențională BACTEC MGIT 960 și metoda molecular genetică GenoType MTBDRsl. Au fost evaluate 1097 de rezultate paralele obținute prin aceste metode. Sau înregistrat 3.1% discrepanțe la rezultatele sensibile pentru Florochinolone (25 rezultate din 795 tulpini sensibile) și 8.3% la rezultatele rezistente pentru fluorochinolone (25 rezultate din 302 tulpini rezistente).

Discuții.

Metodele moleculare revoluționează managementul pacienților cu TB rezistentă. OMS recomandă utilizarea TS moleculare, folosind Xpert pentru detectarea rezistenței la RMP la persoanele cu risc sporit de TB-MDR sau HIV asociat cu TB și utilizarea metodelor LPA comerciale pentru diagnosticarea rapidă a MDR TB.

Pentru cazurile cu discrepanțe ale rezultatelor testelor de sensibilitate fenotipice și genotipice, trebuie să fie disponibile în plus informații despre nivelul de rezistență și / sau genele și tipurile de mutații. Pentru a obține rezultate fiabile a testelor de sensibilitate, metodele fenotipice și genotipice trebuie utilizate în paralel, pentru a fi introduse treptat fără pierderea metodelor culturale existente. Metoda fenotipică este încă necesară, pentru corectarea rezultatelor moleculare ale testelor de sensibilitate, în special din specimene microscopic negative și pentru a detecta XDR-TB.

Rezultatele GeneXpert MTB/RIF&Ultra și GenoType MTBDRplus&sl stau la baza luării deciziilor clinice, în cazul în care aceste tehnologii sunt disponibile. Acest lucru este important mai ales pentru identificarea mutațiilor care apar în gena *rpoB*, care rezultă cu rezistență la RIF.

Pe măsură ce tehnologiile moleculare sunt în continuă dezvoltare, este important ca informația despre rezultatele TS moleculare, despre metodele fenotipice cantitative de testare a rezistenței la medicamente și evoluția clinică, să se potrivească (în baze de date verificate calitativ). Acest lucru este important nu doar pentru mutații cu relevanță clinică cunoscută, ci și pentru marea majoritate a mutațiilor identificate prin secvențiere, fără o semnificație cunoscută încă.

Concluzii.

Mutațiile katG315 care conferă rezistență de nivel înalt către Isoniazidă, sau depistat la 87.9% din tulpinile *M.tuberculosis complex* evaluate, și în 2.6% sa depistat mutația inhA (rezistență joasă).

La 72.9% tulpini a fost depistate mutațiile *rpoB* în codonul S531L și în 3.7% codonul H526D, responsabile de rezistența la Rifampicină nivel înalt.

Cel mai frecvent au fost constatate discrepanțe dintre metode fenotipice și genotipice la testarea rezistenței către fluorochinolone (3.1% printre cazurile sensibile și 8.3% printre cazurile rezistente).

Bibliografie.

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019. Geneva: WHO/CDS/TB/2019 http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
2. Sven Hoffner. *Multidrug-resistant tuberculosis: The problem and some priorities in controlling it*. Int. J. of Mycobacteriology 5 (2016) S59. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijmyco.2016.10.031>
3. V. Crudu, Matthias Merker, Christoph Lange, Ecaterina Noroc, Elena Romancenco, D. Chesov, G. Günther, A. Buga, Sofia Alexandru, S. Niemann. *Transmission of mycobacterium tuberculosis Ural 16315 lineage causing multidrug resistant tuberculosis among hospitalized patients*. Eur Respir J. 2015. Vol. 46 Issue suppl 59. DOI: 10.1183/13993003.congress2015.
4. 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.
5. Chitwood MH, Colijn C, Yang C, Crudu V Ciobanu, N Codreanu, A, J Kim, Isabel Rancu, Kyu Rhee, Ted Cohen & Benjamin Sobkowiak. *The recent rapid expansion of multidrug resistant Ural lineage Mycobacterium tuberculosis in Moldova*. Nature Communications (2024) 15:2962. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-47282-9>
6. Benjamin Sobkowiak, Patrick Cudahy, Melanie Chitwood, Caroline Colijn, Katharine Walter, Valeriu Crudu, Ted Cohen. *A new method for detecting mixed Mycobacterium tuberculosis infection and reconstructing constituent strains provides insights into transmission*. bioRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2024.04.26.591283>

7. Yu Lan, Valeriu Crudu, Nelly Ciobanu, Alexandru Codreanu, Melanie Chitwood, Benjamin Sobkowiak, and Ted Cohen. *Identifying local foci of tuberculosis transmission in Moldova using a spatial multinomial logistic regression model*. eBioMedicine 2024;102: 105085 www.thelancet.com Vol 102 April, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.105085>
8. Thirumurugan Ravibalan, Kathirvel Maruthai, Antony V. Samrot, and Muthuraj Muthaiah. *Characterization of katG and rpoB gene mutations in Multi Drug Resistant Mycobacterium tuberculosis clinical isolates*. Int.J.Curr.Microbiol.App.Sci (2014) 3(9) 1072-1080 <http://www.ijcmas.com>
9. Dhruv Gandhi, Aditi Gupta, Zahabiya Nalwalla, Ira Shah. *Discordance between Xpert MTB/RIF assay and Line Probe Assay- how to interpret?* Pediatric Oncall · July 2024 DOI: 10.7199/ped.oncall.2024.39
10. Anda Vīksna, Darja Sadovska, Iveta Berge, Ineta Bogdanova, Annija Vaivode, Lauma Freimane, Inga Norvaiša, Iveta Ozere and Renāte Ranka. *Genotypic and phenotypic comparison of drug resistance profiles of clinical multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates using whole genome sequencing in Latvia*. BMC Infectious Diseases (2023) 23:638 <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08629-7>

УДК.: 616.24-002.2:577.118:616-008

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.06>

ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ НА РИСК ХРОНИЧЕСКИХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: АНАЛИЗ ВОЗРАСТНЫХ И ГЕНДЕРНЫХ РАЗЛИЧИЙ

Ирада АХУНДОВА, канд. мед. наук,
Кенюль КЕРИМОВА, канд. мед. наук,
Гюльзар АЛИЕВА, канд. мед. наук,
Гюнай АЛИЕВА, врач пульмонолог,
Гамар АХМЕДЗАДЕ, врач лаборант,
Лала АМИРАСЛАНОВА, врач лаборант

НИИ Легочных Заболеваний МЗ Азербайджанской Республики,
Азербайджан, Баку

e-mail: akhundova.irada@gmail.com

Резюме.

Данное исследование направлено на изучение роли мочевой кислоты в сыворотке крови как потенциального фактора риска для хронических респираторных заболеваний, таких как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма. Мочевая кислота, являясь конечным продуктом метаболизма пуринов, обладает двойственными свойствами: в нормальных концентрациях она выступает как антиоксидант, защищающий клетки от окислительного стресса, но при повышенных уровнях становится прооксидантом, что может усиливать воспалительные процессы и повреждение тканей. Для исследования были выбраны пациенты с бронхообструктивными заболеваниями и проанализированы их данные, включая уровни мочевой кислоты и показатели функции легких (FEV1, FVC, FEV1/FVC). Исследование также рассматривало различия по полу и возрасту, а критерии включения и невключения помогли создать более однородную выборку.

Основные выводы показывают, что повышенные уровни мочевой кислоты связаны с ухудшением легочной функции и могут быть использованы как индикатор тяжести заболевания. Кроме того, отмечена значимая связь между гиперурикемией и воспалительными процессами, подтвержденная активацией провоспалительных сигнальных путей. Уровни мочевой кислоты оказались выше у мужчин, что может указывать на их более высокую предрасположенность к респираторным заболеваниям.

Ключевые слова: Мочевая кислота, хронические респираторные заболевания, ХОБЛ, бронхиальная астма, воспаление, метаболические маркеры.

Summary. The Impact of Uric Acid Levels on the Risk of Chronic Respiratory Diseases: Analysis of Age and Gender Differences.

This study aims to investigate the role of serum uric acid and urea as potential risk factors for chronic respiratory diseases, such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and bronchial asthma. Uric acid, as the end product of purine metabolism, has dual properties: at normal concentrations, it acts as an antioxidant that protects cells from oxidative stress, but at elevated levels, it becomes a pro-oxidant, potentially enhancing inflammatory processes and tissue damage.

The study analyzed data from patients with obstructive respiratory diseases, including levels of uric acid, and lung function indicators (FEV1, FVC, FEV1/FVC). It also examined gender and age differences, and inclusion and exclusion criteria were established to create a more homogeneous sample.

The main findings indicate that elevated uric acid levels are associated with reduced lung function and may serve as an indicator of disease severity. Additionally, a significant link was found between hyperuricemia and inflammatory processes, supported by the activation of pro-inflammatory signaling pathways. Uric acid levels were found to be higher in men, suggesting a higher predisposition to respiratory diseases.

Keywords: uric acid, chronic respiratory diseases, COPD, bronchial asthma, inflammation, metabolic markers, lung function.

Rezumat. Influența nivelurilor de acid uric asupra riscului de boli respiratorii cronice: analiza diferențelor de vârstă și sex.

Acest studiu își propune să exploreze rolul acidului uric seric ca potențial factor de risc pentru bolile respiratorii cronice, cum ar fi boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) și astmul. Acidul uric, un produs final al metabolismului purinelor, are proprietăți duble: în concentrații normale acționează ca un antioxidant care protejează celulele de stresul oxidativ, dar la niveluri ridicate devine un pro-oxidant, care poate crește inflamația și afectarea țesuturilor. Pacienții cu

boli bronho-obstructive au fost selectați pentru studiu și au fost analizate datele acestora, inclusiv nivelurile de acid uric și indicatorii funcției pulmonare (FEV1, FVC, FEV1/FVC). Studiul a analizat, de asemenea, diferențele în funcție de sex și vârstă, iar criteriile de includere și excludere au contribuit la crearea unui eșantion mai omogen.

Constatările cheie indică faptul că nivelurile crescute de acid uric sunt asociate cu înrăutățirea funcției pulmonare și pot fi utilizate ca un indicator al severității bolii. În plus, a fost observată o relație semnificativă între hiperuricemie și procesele inflamatorii, confirmată de activarea căilor de semnalizare pro-inflamatorii. Nivelurile de acid uric s-au dovedit a fi mai ridicate la bărbați, ceea ce poate indica că sunt mai susceptibili la boli respiratorii.

Cuvinte cheie: Acid uric, boli respiratorii cronice, BPOC, astm bronșic, inflamație, markeri metabolici.

Введение.

Известно, что мочевая кислота, конечный продукт метаболизма пуринов, синтезируется в основном в печени с участием фермента ксантиноксидазы и играет двойственную роль в организме. В нормальных концентрациях мочевая кислота служит важным антиоксидантом, который составляет до 60% от общего антиоксидантного потенциала плазмы, защищая клетки от окислительного стресса. Однако при повышенных уровнях мочевая кислота может действовать как прооксидант, провоцируя воспалительные процессы и повреждение тканей [6].

Эпидемиологические исследования связывают повышенные уровни мочевой кислоты с ухудшением состояния дыхательной системы. Результаты этих исследований показывают, что СМК является как потенциальным биомаркером, так и терапевтической мишенью для респираторных заболеваний. Однако необходимы дальнейшие исследования для выяснения причинно-следственных связей и изучения влияния вмешательств, снижающих уровень мочевой кислоты, на респираторное здоровье. Понимание этих связей будет иметь решающее значение для разработки целевых методов лечения и улучшения результатов для пациентов с хроническими респираторными заболеваниями [3,4]. Повышенные уровни СМК ассоциированы с воспалительными процессами, включая активацию иммунных клеток и высвобождение провоспалительных цитокинов, что может усиливать воспаление и ремоделирование дыхательных путей.

Множественные когортные исследования также продемонстрировали, что СМК является независимым фактором риска возникновения респираторных заболеваний [7, 8, 9, 10]. Недавний метаанализ когортных исследований показал, что более высокий уровень СМК имеет связь с риском серьезных легочных заболеваний. Самые низкие уровни риска СМК составляли приблизительно 5,8 мг/дл для острого респираторного дистресс-синдрома, 6,2 мг/дл для внебольничной пневмонии и 6,8 мг/дл для рака легких. Кроме

того, сообщалось о нелинейных отношениях между СМК и тяжестью заболевания гриппом, а также риском снижения функции легких [5].

Эти результаты подчеркивают потенциальную физиологическую роль СМК в развитии и прогрессировании респираторных заболеваний. Однако не все полученные результаты полностью объясняют роль мочевой кислоты как метаболического продукта в развитии патологии дыхательной системы. Поэтому все еще существует ограничение в понимании связей между СМК и респираторными заболеваниями. Кроме того, возможные опосредованные эффекты метаболических заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, диабет и метаболический синдром, в отношениях между уровнями СМК и риском респираторных заболеваний все еще остаются не до конца изученными [1,2,4].

Настоящее исследование направлено на изучение влияния мочевой кислоты на риск и тяжесть хронических респираторных заболеваний. Особое внимание уделяется различиям по полу и возрасту, а также влиянию метаболических нарушений на показатели легочной функции, такие как FEV1, FVC, PEF и FEV1/FVC.

Критерии включения:

- Пациенты с подтвержденным диагнозом хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) или бронхиальной астмы.

- Взрослые пациенты старше 18 лет.

- Наличие полных данных об уровнях мочевой кислоты, а также показателей функции легких (FEV1, FVC, PEF и FEV1/FVC).

Отсутствие острых обострений респираторных заболеваний на момент включения в исследование.

Критерии исключения:

- Пациенты с подагрой, хронической почечной недостаточностью, метаболическим синдромом или другими метаболическими нарушениями.

- Пациенты с острыми инфекциями (например, пневмонией), которые могут временно изменять уровень метаболических показателей.

- Прием препаратов, таких как ингибиторы ксантиноксидазы или мочегонные, в последние 3 месяца.

- Беременность и грудное вскармливание.
- Недавняя госпитализация из-за обострения респираторного заболевания в течение последних 4 недель.

Материалы и методы.

Ретроспективно было изучено 168 историй больных, получивших стационарное лечение в отделениях пульмонологии НИИ Легочных Заболеваний с января по апрель 2024 года. Были проанализированы лабораторные данные больных с выраженной броонхообструкцией при поступлении в стационар с подтвержденным впоследствии диагнозом хронической обструктивной болезни легких или бронхиальной астмы. Для анализа использовали также показатели функции легких: FEV1, FVC, PEF и FEV1/FVC, которые позволяли оценить степень тяжести заболевания. Анализ проводился на выборке, включающей возраст, пол, уровни мочевой кислоты для оценки корреляций и выявления зависимости от демографических и клинических факторов.

Результаты и обсуждение.

Исследование показало, что только приблизительно у четверти (43 пациента) поступивших пациентов с бронхообструкцией были выявлены выраженные изменения в показателях уровня мочевой кислоты. Данные лабораторного обследования уровня СМК показало, что наряду с умеренным повышением значения также наблюдалось и снижение уровня СМК. Причем клиническое состояние у больных с более высоким значением СМК было тяжелее, чем у больных с пониженными значениями. У пациентов с выраженными изменениями в уровнях СМК наблюдались более значительные нарушения функции легких (FEV1 и FVC ниже 65% от должного значения, а FEV1/FVC – менее 70%). Эти результаты подтверждают, что высокий уровень мочевой кислоты может быть связан с ухудшением легочной функции, что соответствует данным эпидемиологических исследований, связывающих гиперурикемию с высоким риском тяжелых респираторных заболеваний.

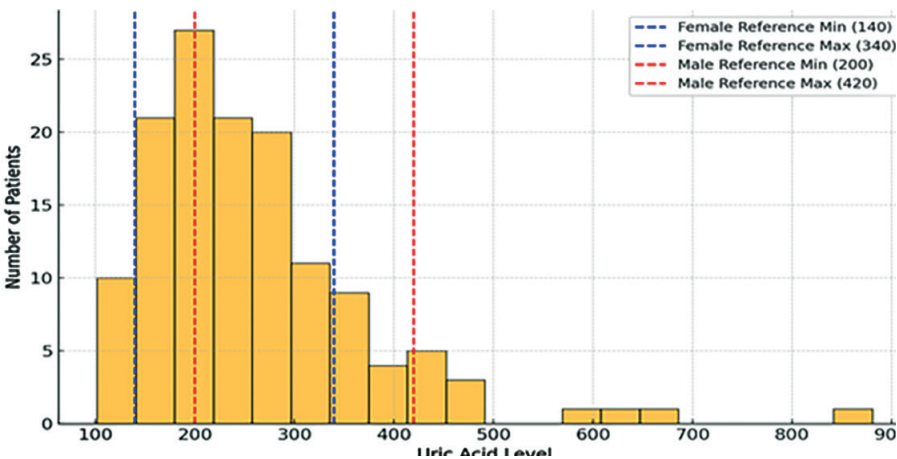


Рисунок 1. Распределение уровня мочевой кислоты среди пациентов.

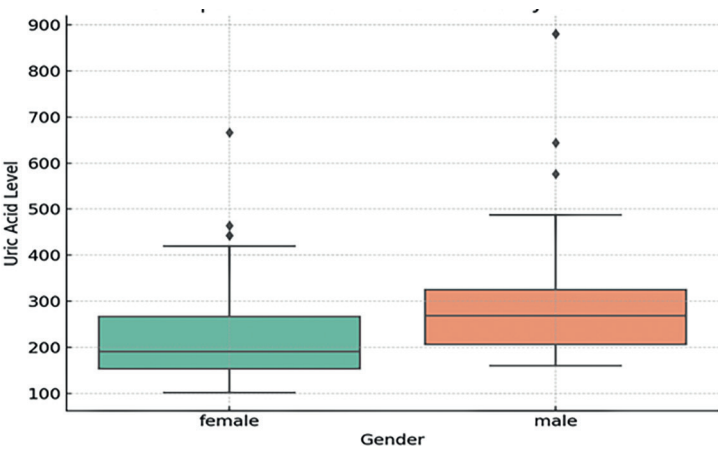


Рисунок 2. Сравнение уровня мочевой кислоты по полу (p<0.05).

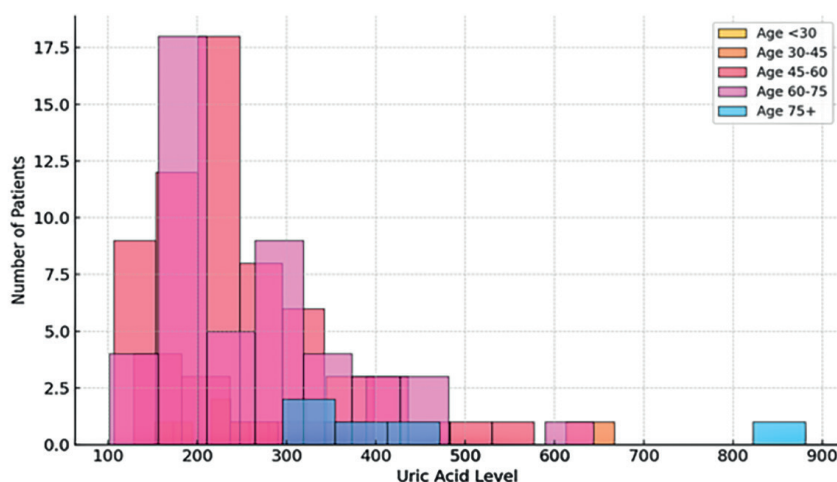


Рисунок 3. Сравнение уровня мочевой кислоты по возрастным категориям.

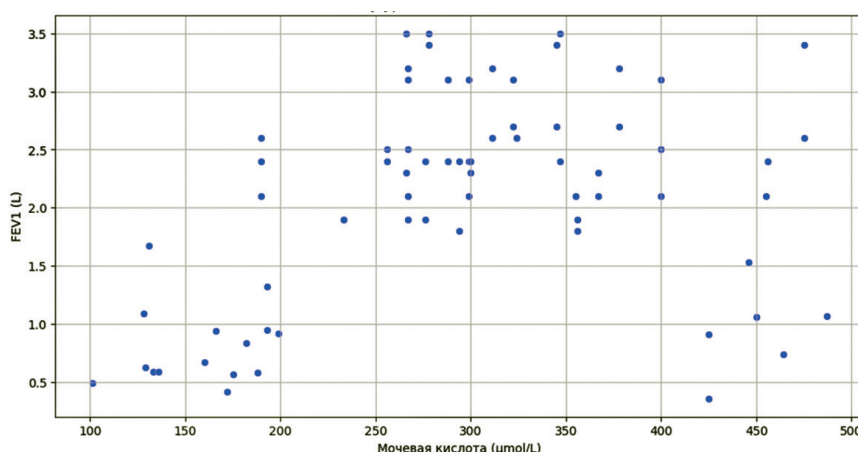


Рисунок 4. Сравнение уровня мочевой кислоты с основным показателем спирограммы FEV1, отражающим бронхообструкцию ($p=0.05$).

Полученные данные также показали, что мужчины имеют более высокий (в среднем 295 мкмоль/л) уровень мочевой кислоты по сравнению с женщинами (в среднем 249 мкмоль/л), что может указывать на повышенный риск развития респираторных заболеваний у мужчин. Корреляция между возрастом и уровнем мочевой кислоты была слабой, но значимой, что может отражать возрастные изменения метаболизма мочевой кислоты и ухудшение функции почек с возрастом. Данная тенденция больше всего наблюдалась у больных с хроническим обструктивным заболеванием легких.

Сравнительный анализ данных спирограммы и позволяет сделать несколько выводов о влиянии уровня мочевой кислоты на состояние легких. Во-первых, это то, что нормальный уровень мочевой кислоты (200-400 мкмоль/л) обладает антиоксидантными свойствами и может защищать легочную ткань от окислительного стресса. Возможно, по этой причине пациенты с уровнем мочевой кислоты в этом диапазоне,

как правило, не демонстрируют значительных отклонений в показателях спирограммы. Высокий уровень мочевой кислоты (>400 мкмоль/л) связан с повышенным риском воспаления и окислительного стресса, что может усугубить обструктивные процессы в дыхательных путях. На графике наблюдается хоть и слабая, но тенденция к ухудшению показателей FEV1, FVC и PEF у пациентов с повышенной мочевой кислотой, что может указывать на потенциальное влияние гиперурикемии на обструкцию дыхательных путей и снижение общей функции легких ($r = 0.45$, $p < 0.05$). В то время как, низкий уровень мочевой кислоты (<200 мкмоль/л) не оказывает явного влияния на легочную функцию, согласно представленным нами данным. Клиническое состояние больных с низким уровнем СМК описывалось как тяжелое и среднетяжелое. Однако точные последствия гипоурикемии на легкие требуют дополнительных исследований, так как на графике явная зависимость не наблюдается.

Выводы.

1. Мужчины имеют более высокие уровни мочевой кислоты, что может указывать на их повышенную предрасположенность к респираторным заболеваниям и тяжелому их течению. Это различие подтверждает необходимость учета пола при оценке риска и разработке индивидуальных стратегий лечения.

2. Наблюдаемая слабая положительная корреляция между уровнем мочевой кислоты и возрастом может отражать снижение почечной функции и изменения метаболизма уратов с возрастом. Это дополнительно указывает на важность регулярного мониторинга метаболических показателей у пожилых пациентов с респираторными заболеваниями.

3. Как высокий, так и очень низкий уровень мочевой кислоты может быть ассоциирован с ухудшением респираторных показателей, особенно у пациентов с обструктивными заболеваниями.

4. Контроль уровня мочевой кислоты может играть важную роль в поддержании здоровья легких, особенно для пациентов, подверженных риску воспалительных и обструктивных заболеваний. Результаты подчеркивают целесообразность включения уровней мочевой кислоты в перечень биомаркеров для оценки риска и мониторинга прогрессирования респираторных заболеваний. Потенциальное терапевтическое воздействие на уровень мочевой кислоты, например, с помощью ингибиторов ксантиноксидазы, возможно поспособствуют улучшению состояния пациентов и снижению риска обострений.

Заключение.

Проведенное исследование еще раз подчеркивает сложную роль мочевой кислоты в сыровотке в патогенезе респираторных заболеваний. Хотя мочевая кислота служит важным антиоксидантом, ее повышенный уровень может способствовать воспалению и окислительному стрессу, усугубляя броонхообструкцию при таких заболеваниях как ХОБЛ и бронхиальная астма.

Сравнение данных по более крупной выборке позволит выявить более четкие закономерности и подтвердить влияние мочевой кислоты на функцию легких. Расширение исследования также поможет глубже понять, как высокий или низкий уровень мочевой кислоты влияет на различные категории пациентов, включая тех, у кого есть хронические респираторные заболевания.

Литература.

1. Ford, E. S., & Li, C. (2006). *Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents*. Circulation, 113(19), 2473-2478.
2. Kanbay, M., Jensen, T., Solak, Y., Le, M., Roncal-Jimenez, C., & Lanaspa, M. A., et al. (2016). *Uric acid in metabolic syndrome: From an innocent bystander to a central player*. European Journal of Internal Medicine, 29, 3-8.
3. Zuo, T., Liu, X., & Li, Y. (2016). *Serum uric acid and impaired lung function in a Chinese population: A cross-sectional study*. Respiratory Medicine, 120, 28-34.
4. Kuwabara, M., Niwa, K., Nishihara, S., Nishi, Y., Takahashi, O., & Hisatome, I. (2017). *Hyperuricemia is an independent competing risk factor for atrial fibrillation*. Circulation Journal, 81(4), 509-514.
5. Horsfall LJ, Nazareth I, Petersen I. *Serum uric acid and the risk of respiratory disease: a population-based cohort study*. Thorax 2014;69:1021-1026.
6. El Ridi, R., & Tallima, H. (2017). *Physiological functions and pathogenic potential of uric acid: A review*. Journal of Advanced Research, 8(5), 487-493.
7. Liu, L., Lou, Y., Cui, H., & Xie, X. (2018). *Association between hyperuricemia and the risk of chronic obstructive pulmonary disease: A cross-sectional study*. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 13, 2495-2500.
8. Nicks, M. E., & O'Brien, M. M. (2019). *Uric acid and lung disease*. Current Opinion in Pulmonary Medicine, 25(2), 125-129.
9. Zhang, Y., Qiu, H., He, J., Zhang, Q., Lei, S., & Zhang, X. (2020). *Association of serum uric acid with the risk of metabolic syndrome and impaired lung function: A systematic review and meta-analysis*. BMC Endocrine Disorders, 20(1), 1-9.
10. Chang, H. H., & Lin, C. H. (2021). *Serum uric acid levels and chronic obstructive pulmonary disease: A population-based study*. Respiratory Research, 22(1), 1-9.

УДК.: 615.33:616.24-085:614.253

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.07>

АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И ТИПОВ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Ирада АХУНДОВА, канд. мед. наук,**Кенюль КЕРИМОВА**, канд. мед. наук,**Гюльзар АЛИЕВА**, канд. мед. наук,**Амина БАРХАЛОВА**, фармаконадзорНИИ Легочных Заболеваний МЗ Азербайджанской Республики,
Азербайджан, Бакуe-mail: akhundova.irada@gmail.com

Резюме.

Фармакологический надзор, осуществляющий контроль за побочными реакциями на препараты (ПРП), играет ключевую роль в обеспечении безопасности пациентов, в медицинских учреждениях. В этом исследовании проанализированы ПРП, зафиксированные в стационарных отделениях Научно-Исследовательского Института Легочных Заболеваний Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики за двухлетний период (2022–2024 гг.). Сбор данных охватывает различные препараты и документирует характер и частоту встречаемых побочных эффектов. Цель исследования – выявить наиболее распространенные ПРП, определить препараты с высоким риском и понять паттерны определенных побочных эффектов, что послужит ценным вкладом в работу медицинского персонала, а также сыграет важную роль в обеспечении безопасности пациентов.

Ключевые слова: Фармаконадзор, лекарственные препараты побочные реакции.

Summary. Analysis of the Prevalence and Types of Adverse Drug Reactions.

Pharmacovigilance, which monitors adverse drug reactions (ADRs), plays a crucial role in ensuring patient safety within healthcare facilities. This study analyzes ADRs recorded in the inpatient departments of the Scientific Research Institute of Lung Diseases under the Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan over a two-year period (2022–2024). The data collection covers various drugs and documents the nature and frequency of observed adverse effects.

The aim of this study is to identify the most common ADRs, determine high-risk drugs, and understand patterns of specific adverse effects, providing valuable insights for medical personnel and playing an important role in enhancing patient safety.

Keywords: pharmacovigilance, medicinal drugs, adverse reactions.

Rezumat. Analiza prevalenței și a tipurilor de evenimente adverse la medicamente.

Supravegherea farmacologică, care monitorizează reacțiile adverse la medicamente (RAM), joacă un rol cheie în asigurarea siguranței pacienților din instituțiile medicale. Acest studiu a analizat efectele adverse la preparatele medicamentoase, înregistrate în departamentele de spitalizare ale Institutului de Cercetare Științifică a Bolilor Pulmonare al Ministerului Sănătății al Republicii Azerbaidjan pe o perioadă de doi ani (2022-2024). Colectarea datelor acoperă o varietate de medicamente și documentează natura și frecvența efectelor secundare întâlnite. Scopul studiului este de a identifica cele mai frecvente evenimente adverse, de a identifica medicamentele cu risc ridicat și de a înțelege modelele anumitor efecte adverse, care vor oferi o contribuție valoroasă personalului medical și vor juca, de asemenea, un rol important în asigurarea siguranței pacienților.

Cuvinte cheie: Farmacovigilență, evenimente adverse la medicamente.

Введение.

Побочные реакции на лекарственные препараты (ПРП) представляют собой одну из основных проблем современной медицины [2,3]. Официальное наблюдение за фармакологической безопасностью (ФБ) началось после трагедии с талидомидом в 1960-х гг. одновременно с разработкой системы спонтанных сообщений о побочных лекарственных реакциях. С тех пор сделано многое для выявления риска, связанного с применением лекарственных средств (ЛС), и

проведения мероприятий для его минимизации. Так, за последние 40 лет с фармацевтического рынка по причинам, связанным с недостаточной безопасностью, было изъято более 130 ЛС. Треть этих изъятий происходила в пределах 2 лет, а половина – в пределах 5 лет маркетинга. Однако, несмотря на глобальное внедрение систем наблюдения за ФБ, побочные реакции на лекарственные препараты (ПРП) все еще остаются одной из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире [1].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ПРП являются четвертой по значимости причиной смертности в мире, уступая лишь сердечно-сосудистым заболеваниям, онкологии и инфекционным заболеваниям. По данным, полученным в 2005 г., ПРП послужили причиной более 100 тыс. летальных исходов, став четвертой по значимости причиной смертности в США. Ежегодно около 125 тысяч американцев погибают от побочных эффектов лекарственных средств. Следовательно, необходимость глобального внедрения надежных и правильных систем наблюдения за ФБ сейчас столь же важна, как и раньше [11,12,13].

Контроль за противотуберкулезными препаратами также является важной частью обеспечения безопасности пациентов, поскольку препараты данной группы часто вызывают серьезные побочные реакции, такие как гепа-тотоксичность, аллергические реакции и нейротоксические эффекты. В последние годы в связи с применением новых противотуберкулезных препаратов внимание к надзору усилилось, и ведущие организации здравоохранения, включая ВОЗ, рекомендуют проводить тщательный мониторинг и своевременно регистрировать побочные эффекты, чтобы минимизировать риски и повысить эффективность лечения туберкулеза [4,6,10].

Возникновение побочных реакций может быть вызвано как особенностями самого препарата, так и индивидуальными факторами пациентов, включая генетическую предрасположенность, возраст, сопутствующие заболевания и прием других медикаментов. В связи с этим фармаконадзор, система наблюдения и контроля за безопасностью лекарственных средств, стал важной частью здравоохранения, особенно в учреждениях, где проводится интенсивное медикаментозное лечение.

НИИ Заболеваний Легких, специализирующийся на диагностике и лечении респираторных заболеваний, включая туберкулез, ежедневно сталкивается с необходимостью использования широкого спектра лекарственных препаратов.

Пациенты с респираторными заболеваниями часто нуждаются в комбинированной фармакотерапии, включающей антибиотики, противовоспалительные и бронхолитические средства, а также препараты для лечения сопутствующих инфекций. Однако такие препараты нередко вызывают побочные эффекты, которые могут варьироваться от легких аллергических реакций до серьезных системных осложнений.

В условиях стационара, где пациенты находятся под постоянным наблюдением, становится возможным детально фиксировать и анализировать возникающие ПРП. Это позволяет выявлять наиболее опасные препараты и типы побочных эффектов, принимать своевременные меры по их устранению и улучшать качество медицинской помощи. Изучение и анализ таких данных имеют большое значение для врачей, позволяя лучше понимать профили безопасности лекарств и минимизировать потенциальные риски для пациентов [5,14,15].

Настоящее исследование направлено на анализ данных по фармаконадзору, собранных в стационарных отделениях НИИ Легочных Заболеваний за период с июля 2022 по ноябрь 2024 года.

Основная цель исследования — выявить наиболее распространенные ПРП, определить препараты с повышенным риском побочных реакций и проследить общие тенденции в структуре и частоте ПРП в условиях интенсивного лечения респираторных заболеваний, и в частности туберкулеза.

Материалы и методы.

Для исследования были использованы данные по фармаконадзору, собранные в пульмонологических и фтизиатрических стационарных отделениях НИИ Заболеваний Легких за период с июля 2022 года по ноябрь 2024 года. Данные охватывают случаи побочных реакций на лекарственные препараты, зарегистрированные в отделениях пульмонологии и туберкулезных отделениях института, где на указанный период стационарное лечение прошли 11 771 пациент.

Собраны данные о нежелательных реакциях на **антибактериальные препараты** (например, Левофлоксацин, Моксифлоксацин, Цефтриаксон), **противотуберкулезные препараты** (например, HRZE, Пиразинамид), специфичные для лечения туберкулеза, включая комплексные схемы и **противовоспалительные препараты**.

Каждый случай побочной реакции фиксировался с указанием предполагаемого причинного препарата, описанием возникшего побочного эффекта и количеством случаев данной реакции. Побочные эффекты классифицировались по системам органов, которые они затрагивали, включая кожные, неврологические, желудочно-кишечные и другие категории. Анализ направлен на определение распространенности каждого типа побочных реакций, а также на оценку риска конкретных препаратов, часто вызывающих

нежелательные реакции у пациентов с респираторными заболеваниями.

Результаты и обсуждения.

Анализ показал, что некоторые препараты последовательно связаны с определенными типами ПРП. Например:

а) кожные реакции – препараты, такие как диклофенак и азитромицин, часто ассоциировались с дерматологическими реакциями, включая сыпь, зуд и крапивницу.

б) неврологические симптомы – Этамбутол вызывал неврологические нарушения, такие как тремор и снижение остроты зрения.

Как видно из таблицы, среди зарегистрированных побочных эффектов кожные

реакции составляли значительную часть ПРП, причем наиболее распространенными были такие симптомы, как сыпь и зуд. Неврологические и сенсорные нарушения также часто встречались, включая нарушения зрения и покалывание в конечностях.

Определение побочных эффектов, характерных для конкретных препаратов, помогает врачам предвидеть и управлять ожидаемыми нежелательными реакциями, предоставляя пациентам превентивные рекомендации.

Понимание распространенности типов ПРП позволяет выявить общие риски, связанные с фармакотерапией респираторных заболеваний и сопутствующих инфекций.

Таблица 1.

Частота встречаемости побочных реакций на лекарственные препараты.

№	Препарат	Побочные эффекты	Количество случаев
1	HRZE	Кожные высыпания, зуд, кожные проявления	24
2	HRZE	Тошнота, диарея, слабость, повышение давления.	8
3	HRZE	АлАт АсАт ↑	7
4	HRZE	Парестезии, тремор, бронхоспазм	1
5	PİRAZİNAMİD	Утомляемость, гиперемия кожи, кожные высыпания.	5
6	PİRAZİNAMİD	Утомляемость, потеря аппетита, тошнота, боли в нижних конечностях, миалгии.	2
7	İzoniazid	Тошнота, головная боль	1
8	Rifampisin	Кожные высыпания	1
9	Etambutol	Слабость остроты зрения	1
10	Etambutol	Дрожание, гиперемия в нижних конечностях, зуд.	1
11	HR	Потеря аппетита, тошнота, диарея.	
12	Moxifloksasin	Головокружение, падение давления.	3
13	Levofloksasin	Диспептические симптомы	1
14	Levofloksasin	Кожные проявления, парестезии	2
15	Berotek	Идиопатическая сыпь, зуд.	1
16	Azitromisin	Идиопатическая сыпь, зуд.	1
17	Seftriakson	Кожные высыпания	3
18	Diklofenac	Кожные высыпания, зуд	1
19	Tenofovir	Кожные высыпания, зуд	1
20	Linezolid LZD	Тошнота, кожные высыпания	1
21	HPMZ(Rifapentin)	Тошнота, головокружение, АлАт, АсАт↑	1
22	HPMZ(Rifapentin)	Потеря аппетита, тошнота, боли в области желудка, падение давления 70/50 (Норма 110/70).	1
23	Moxifloksasin	Анафилактический шок, обморок, удушье, одышка.	2
24	Vancomisin	Тошнота, кожные высыпания, слабость, гиперемия кожи.	2
25	İmipenem (Farnesil)	АлАт, АсАт↑	1

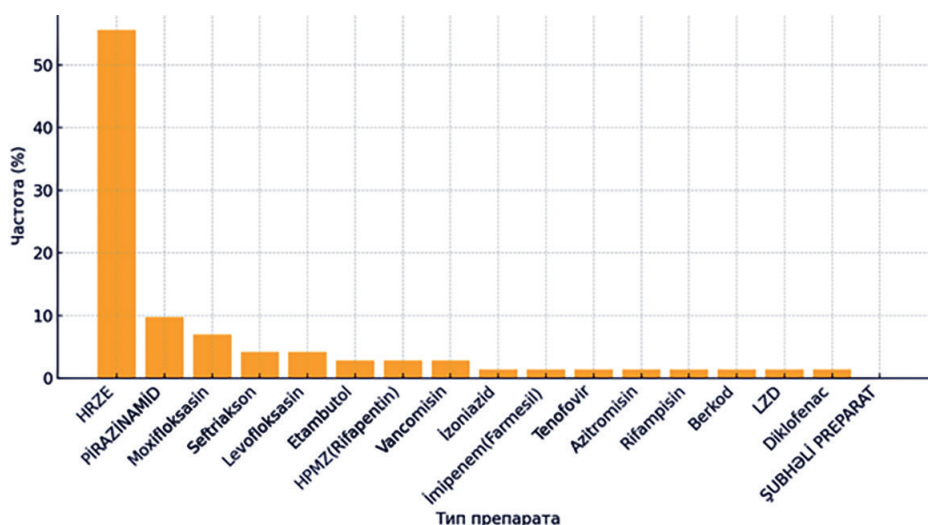


Рисунок 1. Частота побочных эффектов по типу препарата.

В ходе общего анализа данных были выявлены несколько препаратов с более высокой частотой зарегистрированных ПРП:

- противотуберкулезные препараты, особенно в комплексной терапии, требуют более строгого мониторинга побочных реакций, поскольку они составляют наибольшую долю зарегистрированных побочных эффектов. Это требует применения профилактических мер для снижения токсического воздействия и, по возможности, использования альтернативных схем с минимизацией дозировок. Появление неврологических симптомов, таких как головная боль, тремор, и даже парестезии чаще всего наблюдались во время приема HRZE. Противотуберкулезные препараты также отличаются выраженной гепатотоксичностью, чему свидетельствуют резкое повышение печеночных ферментов в крови больных после начала лечения;

- Азитромицин и диклофенак оказались препаратами с повышенным риском, каждый из которых был связан с повторяющимися сообщениями о дерматологических и умеренных системных реакциях.

Эти результаты подчеркивают необходимость усиленного наблюдения при назначении этих препаратов, особенно пациентам с аллергией в анамнезе.

Преобладание ПРП в виде кожных и неврологических реакций согласуется с типичными профилями побочных эффектов, наблюдаемыми при лечении респираторных заболеваний. Лекарства, используемые для лечения респираторных заболеваний, часто провоцируют иммунные или аллергические реакции, приводя к дерматологическим симптомам. Неврологические

симптомы, включая нарушения зрения, могут быть связаны с воздействием некоторых препаратов на центральную нервную систему или быть вторичными эффектами системного лечения.

Учитывая идентификацию препаратов с высоким риском, можно рассматривать альтернативные варианты, когда это возможно, или применять превентивное консультирование и мониторинг для раннего выявления ПРП. В будущем было бы целесообразным проводить исследования, направленные на изучение взаимодействия препаратов и пациентов с целью лучшего понимания факторов риска, характерных для пациентов с респираторными заболеваниями.

Заключение.

Данные фармакологического надзора, собранные за почти двухгодичный период в НИИ Заболеваний Легких, подчеркивают ключевые тенденции в побочных реакциях на препараты, подчеркивая важность постоянного мониторинга в стационарных условиях. Определение препаратов с высоким риском и распространенных типов ПРП позволяет медицинским работникам повысить качество ухода за пациентами за счет улучшенного управления рисками и персонализированных подходов к лечению. Проведенное исследование демонстрирует ценность анализа данных для повышения безопасности пациентов и подчеркивает необходимость строгих практик фармаконадзора во всех стационарных отделениях.

Рекомендации.

1. Необходимо применение более строгих протоколов наблюдения за препаратами с высоким риском, выявленными в этом анализе, особенно для пациентов с известными аллергиями или чувствительностью.

2. Обеспечение пациентов четкой информацией о возможных побочных эффектах часто назначаемых препаратов для своевременного сообщения о ПРП.

3. Рекомендуется дальнейшее изучение механизмов, лежащих в основе частых побочных реакций на препараты, применяемые при респираторных заболеваниях, а также поиск альтернативных методов лечения, минимизирующих риск.

Этот комплексный анализ вносит вклад в развитие знаний о фармаконадзоре в области заболеваний легких, предлагая практические рекомендации для улучшения безопасности пациентов и совершенствования протоколов.

Литература.

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). "Managing Drug Interactions in the Treatment of HIV-Related Tuberculosis." 2013.
2. European Medicines Agency (EMA). "Pharmacovigilance: Overview."
3. Moore, N., Berdaï, D., Blin, P., Droz, C. *Pharmacovigilance – The Next Chapter*. Therapie, 2019; 74(6):557-567.
4. Saukkonen, J.J., Cohn, D.L., Jasmer, R.M., et al. *An Official ATS Statement: Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2006; 174(8):935-952.
5. South African Health Products Regulatory Authority (SAHPRA). "Guideline for Adverse Drug Reactions (ADRs) Reporting for Healthcare Professionals." 2020.
6. Tostmann, A., Boeree, M.J., Aarnoutse, R.E., et al. *Antituberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity: Concise Up-to-Date Review*. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2008; 23(2):192-202.
9. World Health Organization (WHO). "Safety of Medicines: A Guide to Detecting and Reporting Adverse Drug Reactions." 2018.
10. World Health Organization (WHO). "Treatment of Tuberculosis: Guidelines." 2022.
11. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. Организация и развитие службы фармаконадзора Фарматека. 2005. № 16. с. 13–18.
12. Лепахин В.К., Стуров Н.В., Астахова А.В. Методы выявления и регистрации неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства в период их широкого применения. Трудный пациент. 2008, сентябрь. – с. 52–56.
14. Овчинникова Е.А. Анализ систем мониторинга побочных реакций в разных странах мира. Вестник Российской академии медицинских наук. 2014. № 2. с. 50–55.
15. Воронина Н.В., Упницкий А.А. Побочные эффекты лекарственных средств и методы их выявления. Лечебное дело. 2007. № 8. с. 45–49.

УДК 615.33:616.24-002.5-085

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.08>

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НОВЫХ ПРОТИВОТУБЕРЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ С ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

Гюльбала ГАДЖИЕВ, док. мед. наук,
Эмилия АБДУЛЛАЕВА, канд. мед. наук,
Назиля МУРГУЗОВА, кан. мед. наук

НИИ Легочных Заболеваний МЗ Азербайджанской Республики,
Азербайджан, Баку

e-mail: konul_macnun@mail.ru

Резюме.

Исследование было направлено на оценку эффективности новых противотуберкулезных препаратов у пациентов с широкой лекарственной устойчивостью. Ретроспективный анализ данных 178 пациентов позволил выявить одно из главных достижений – прекращение бактериовыделения у 40,5% пациентов уже через 6 месяцев лечения. Однако лечение сопровождалось нежелательными реакциями у 46,6% пациентов. Наиболее часто встречались нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (21,3%) и печени (13,5%).

Препараты, такие как бедаквилин, линезолид, клофазимин и фторхинолоны, показали высокую эффективность, что обеспечило хорошую приверженность пациентов к лечению. Исследование подтвердило, что использование новых режимов химиотерапии позволяет значительно улучшить результаты лечения и ускорить восстановление пациентов.

Ключевые слова: Противотуберкулезные препараты, побочные реакции, широкая лекарственная устойчивость, эффективность лечения.

Summary. Efficacy of New Antituberculosis Drugs in Patients with Extensive Drug Resistance.

The study aimed to evaluate the effectiveness of new antituberculosis drugs in patients with extensively drug-resistant tuberculosis. A retrospective analysis of data from 178 patients revealed key findings.

One of the main outcomes was the cessation of bacterial excretion in 40.5% of patients after just six months of treatment. However, the therapy was associated with adverse reactions in 46.6% of cases. The most common side effects were gastrointestinal disturbances (21.3%) and hepatological issues (13.5%).

Drugs like bedaquiline, linezolid, clofazimine, and fluoroquinolones demonstrated high efficacy, ensuring good patient adherence to treatment. The study confirmed that new chemotherapy regimens significantly improve treatment outcomes and accelerate patient recovery.

Keywords. Antituberculosis drugs, adverse reactions, extensively drug-resistant tuberculosis, treatment effectiveness, chemotherapy.

Rezumat. Eficacitatea medicamentelor noi anti-tuberculoase în tratamentul tuberculozei cu rezistență extinsă.

Studiul și-a propus să evalueze eficacitatea medicamente noi anti-TB la pacienții cu rezistență extinsă la medicamente. O analiză retrospectivă a datelor de la 178 de pacienți a relevat una dintre principalele realizări - încetarea emisiei bacteriene la 40,5% dintre pacienți după 6 luni de tratament. Cu toate acestea, tratamentul a fost însoțit de evenimente adverse la 46,6% dintre pacienți. Cele mai frecvente tulburări au fost tractul gastrointestinal (21,3%) și ficatul (13,5%).

Medicamentele precum bedaquilina, linezolid, clofazimina și fluorochinolonele au dovedit o eficacitate înaltă, rezultând o bună aderență a pacientului la tratament. Studiul a confirmat, că utilizarea de noi scheme de chimioterapie poate îmbunătăți semnificativ rezultatele tratamentului și poate accelera recuperarea pacientului.

Cuvinte cheie: Medicamente antituberculoase, evenimente adverse, rezistență extinsă la medicamente, eficacitatea tratamentului.

Введение.

Туберкулез с множественной (МЛУ-ТБ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ) представляет собой одну из угроз общественному здоровью и здравоохранению [1,7].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) Азербайджан входит в

список стран с высокими бремени туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью [3,6].

Распространению ШЛУ-ТБ способствует низкая эффективность лечения больных данной категории, которая зависит от своевременности включения в терапию новых

противотуберкулезных препаратов (ПТП) на основании результатов чувствительности к противотуберкулезным препаратам [2,5].

В последние годы для лечения туберкулеза с ШЛУ-ТБ новые схемы лечения с препаратами бедаквилин (Bdq), линезолид (Lzd), клофаземин (Cfz), деламаид (Dlm), левофлоксацин (Lfx), моксифлоксацин (Mox).

Цель исследования.

Оценка эффективности лечения больных туберкулезом легких с ШЛУ-ТБ с применением новых противотуберкулезных препаратов.

Материалы и методы.

Ретроспективное исследование результатов лечения 178 больных с ШЛУ-ТБ легких, которые проходили стационарное лечение в специализированной туберкулезной больнице №2 города Баку.

Критерии включения: активный туберкулез легких, подтвержденный бактериологически ШЛУ-ТБ в возрасте 18-70 лет.

Критерии не включения: генерализованные формы туберкулеза, сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации, беременность.

В схемах использовали бедаквилин, линезолид, фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин), клофазимин, деламаид, циклосерин. Эти препараты составляли ядро комбинации. В случае невозможности включения каких либо из перечисленных препаратов в схему лечения включали этамбутол, протионамид, ПАСК, имипенем + циластатин в сочетании с амоксиклавом.

Эффективность лечения определяли согласно критериям, используемым в публикациях и руководствах ВОЗ [3]. Основным критерием эффективности считалось прекращение бактериовыделения по данным культуральных методов исследования и результатом микроскопии. Эффективность курса лечения оценивалось отсутствием или наличием бактериовыделения и симптомов интоксикации, сроками купирования рентгенологической динамикой. Курс терапии считался завершенным после приема 85% доз препаратов к 18-24 недели лечения.

Неэффективность курса лечения подтверждалось сохранившимся бактериовыделением, подтвержденным культуральным методом исследования и результатом микроскопии после 5-6 месяцев лечения.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием стандартного пакета программами Microsoft Excel 2007, Statistika 6.0. Статистическую значимость различий (P)

определяли с помощью t-критерия Стьюдента, χ^2 Пирсона, точного теста Фишера (ТТФ). Различия считали статистически значимыми $p < 0.05$

Результаты исследования.

Среди обследуемых больных преобладали мужчины, средний возраст пациентов существенно не различался. Значительно чаще встречались больные с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких – 120 больных (67,5%).

К окончанию интенсивной фазы лечения (6 месяц) прекращение бактериовыделения, подтвержденное культуральными методами, наступило у 72 (40,5%), больных (Табл. 2). Следует отметить, что у больных с ШЛУ-ТБ, в первые месяцы лечения прекращение бактериовыделения было достигнуто в 37 (20,8%) случаях. Инфильтративный туберкулез был у 38 больных (21,3%) и диссеминированный туберкулез легких у 20 (11,2%) больных. У всех пациентов выделены устойчивые штаммы микобактерий туберкулеза.

Сопутствующие заболевания отмечены у 83 (46,6%) больных. Заболевания желудочно-кишечного (ЖКТ) тракта, оказывающие неблагоприятное влияние на течение туберкулеза и на переносимость ПТП, отмечены у 38 (21,3%) больных. Среди заболеваний ЖКТ преобладала язвенная болезнь (10,2% случаев), которая из всех гастроэнтерологических заболеваний в наибольшей степени затрудняет проведение специфической терапии (Табл.1).

В интенсивной фазе к 6 месяцу терапии у большего числа пациентов с ШЛУ-ТБ получавших Bdq, Lzd, Lfx, Cfz, Lfx, Dlm симптомы интоксикации прекратились – 76 (42,8%) (табл 1).

Таблица 1.

Частота нежелательных реакций у больных во время лечения

Нежелательные реакции	Число больных	%
Гастроэнтерологические	38	21,3%
Аллергические	4	2,3%
Кардиологические	3	1,7%
Гематологические	12	6,7%
Гепатологические	24	13,5%
Офтальмологические	2	1,1%
Всего	83	46,6%

Прекращение бактериовыделения является одним из основных показателей в лечении туберкулеза. Известно, что положительный исход туберкулеза легких с ШЛУ-МБТ ассоциируется со сроками прекращения бактериовыделения.

К окончанию первой интенсивной фазы лечения прекращение бактериовыделения, подтвержденное культуральными методами, наступило у 72 больных (40,5%). Следует отметить, что у больных с ШЛУ-ТБ, в первые месяцы лечения прекращение бактериовыделения было достигнуто в 37 (20,8%) случаях (Табл. 2).

Таблица 2.

Динамика прекращения симптомов интоксикации

Сроки лечения (месяц)	Число больных	Прекращение симптоматики
3	28	15,7%
6	76	42,8%
12	38	21,3%
18-24	36	20,2%
Всего	178	100%

Согласно международным нормативным документам рентгенологические изменения не являются главным критерием эффективности лечения. Что касается инволюции специфических изменений в легочной ткани, то частота рассасывания очаговых и инфильтративных изменений, уменьшение размеров полостных образований свидетельствует об эффективности новых ПТП у 112 (68,5%). Неэффективный курс лечения у больных с ШЛУ МБТ отмечался в 56 (34,5%) случаях. Отсутствие эффекта на фоне терапии может быть одним из факторов, влияющих на отрыв больных от терапии.

О переносимости противотуберкулезной химиотерапии судили по клинической симптоматике, результатам лабораторных, инструментальных исследований. Проведенный мониторинг показал, что нежелательные реакции со стороны ЖКТ наблюдались у 38 (21,3%), гепатотоксические – у 24 (13,5%) больных (Табл. 3).

Таблица 3.

Динамика прекращения бактериовыделения в разные сроки лечения.

Сроки лечения в месяцах	Число больных	Прекращение бактериовыделения в %
3	37	20,8%
6	72	40,5%
12	41	23%
18-24	28	15,7%
Всего	178	100%

Заключение.

Лечение ШЛУ-ТБ новыми ПТП согласно современным режимам показало высокую эффективность. Так, лечение этими препаратами сокращает сроки нормализации состояния больных, улучшает показатели стойкого бактериовыделения, что способствует предотвращению распространения лекарственно устойчивого туберкулеза.

Для проведения химиотерапии новыми ПТП на протяжении основного курса необходим непрерывный мониторинг нежелательных реакций, который позволяет своевременно назначить терапию, сохраняя высокую приверженность больных лечению.

Литература.

1. Васильев И.А. Сомойлова А.Г., Ридакова А.В. и др. Экономическое обоснование применения новых схем химиотерапии для лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью. Туберкулез легких. – 2018- Т.96 №6-с.7-16
2. Кильдюшева Е.И., Егоров Е.А., Скорняков С.Н. и др. Клиническая результативность новых лекарственных препаратов в схемах лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. РМЖ – 2017- т25; № 18- с.1288-1295
3. Global tuberculosis report – 2019 Geneva: World Health Organization 2019. Licerce: CC BY –NC- SA 3.0 IGO
4. Axundov İ.M., Naciyeve G S., Rəhmanov N.O., Əkbərova Z.S., *Geniş gedişli dərmanlara davamlı və rəqət xəstələrinin müalicəsonn xüsusiyyətləri*. Tezis.
5. Борисов С.Е., Филипов А.В., Иванушкина Т.Н., Литвинова Н.В., Гарман Ю.Ю. *Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквилина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты*. Туберкулез и болезни легких. 2019 Т 97, №5- 28-42
6. World Health Organization et al. Global tuberculosis report 2020. Vol 4- 250p.
7. Старшикова А.А., Назаренко М.М., Беляева Е.Н., Кудлай Д.А., Павлова М.В., Явлонский П.К. Туберкулез и болезни легких. 2022, Т. 100; №5; с. 56-63.

C.Z.U.: 616.24-002.5.198:611-018.53

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.09>

STUDIAREA ACTIVITĂȚII FAGOCITARE ȘI METABOLICE A LEUCOCITELOR NEUTROFILE 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: elenatudor.ifp@gmail.com

Rezumat.

Dintre diferitele fagocite, rolul specific al neutrofilelor în infecția cu *M. tuberculosis* (Mtb) este mai puțin caracterizat.

Scopul studiului. Studiura conținutului, activității și a proceselor metabolice ale leucocitelor neutrofile la pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare.

Materiale și metode. Studiul a inclus 110 pacienți, care au cuprins: a) un lot de control - 55 de pacienți cu tuberculoză pulmonară și b) lotul de bază - 55 de pacienți cu recidivă a tuberculozei pulmonare. Au fost studiate numărul fagocitar, indicele fagocitar și testul NBT al neutrofilelor. Au fost studiate unii parametri metabolici ai neutrofilelor: lactat dehidrogenaza și fosfataza acidă, activitatea fosfatazei alcaline.

Rezultate și concluzii. La pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare s-a remarcat o creștere a nivelului de leucocite și o scădere a conținutului de leucocite segmentate și nesegmentate, o scădere a activității fagocitozei, o scădere a intensității fagocitozei și o scădere a capacității digestive a leucocitelor. S-a determinat o scădere a activității a fosfatazei acide și o tendință de scădere a activității fosfatazei alcaline, care au crescut în timp. Dimpotrivă, activitatea lactat dehidrogenazei a fost crescută la internare și a scăzut în dinamică.

Cuvinte cheie: tuberculoză, recidivă, leucocite, fagocitoză, fosfatază acidă și alcalină, lactatdehidrogenază.

Abstract. Studying the phagocytic and metabolic activity of neutrophil leukocytes in patients with relapsed pulmonary tuberculosis.

Among the various phagocytes, the specific role of neutrophils in *M. tuberculosis* (Mtb) infection is less well characterized.

Aim of the study. To study the content, activity and metabolic processes of neutrophil leukocytes in patients with relapse of pulmonary tuberculosis.

Materials and methods. The study included 110 patients, which included: a) a control group - 55 patients with pulmonary tuberculosis and b) the base group - 55 patients with relapse of pulmonary tuberculosis. The phagocytic count, phagocytic index and NBT test of neutrophils were studied. Some metabolic parameters of neutrophils were studied: lactate dehydrogenase and acid phosphatase, alkaline phosphatase activity.

Results and conclusions. In patients with relapse of pulmonary tuberculosis, an increase in the level of leukocytes and a decrease in the content of segmented and nonsegmented leukocytes, a decrease in the activity of phagocytosis, a decrease in the intensity of phagocytosis and a decrease in the digestive capacity of leukocytes were noted. A decrease in the activity of acid phosphatase and a tendency to a decrease in the activity of alkaline phosphatase were determined, which increased over time. On the contrary, the activity of lactate dehydrogenase was increased upon admission and decreased in dynamics.

Keywords: Tuberculosis, relapse, leukocytes, phagocytosis, acid and alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase.

Резюме. Изучение фагоцитарной и метаболической активности нейтрофильных лейкоцитов у больных туберкулезом легких с рецидивом.

Среди различных фагоцитов специфическая роль нейтрофилов при *Mtb*-инфекции охарактеризована менее недостаточно.

Цель исследования. Исследование содержания, активности и метаболических процессов нейтрофильных лейкоцитов у больных туберкулезом легких с рецидивом.

Материалы и методы. В исследование включены 110 больных, которые составили: а) контрольную группу – 55 пациентов с туберкулезом легких и б) основную группу – 55 пациентов с туберкулезом легких с рецидивом. Исследовали фагоцитарное число, фагоцитарный индекс и NBT-тест нейтрофилов. Исследовали некоторые метаболические показатели нейтрофилов: лактатдегидрогеназу и кислую фосфатазу, активность щелочной фосфатазы.

Результаты и выводы. У больных с рецидивом туберкулеза отмечено повышение уровня лейкоцитов и снижение содержания сегментоядерных и палочкоядерных лейкоцитов, снижение активности фагоцитоза,

снижение интенсивности фагоцитоза и снижение переваривающей способности лейкоцитов, снижение активности кислой и тенденция к снижению активности щелочной фосфатазы, которые в динамике повышались. Активность лактатдегидрогеназы напротив, при поступлении была повышена, а в динамике снижалась.

Ключевые слова: туберкулез, рецидив, лейкоциты, фагоцитоз, кислая и щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа.

Introducere.

Tuberculoza, cauzată de *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), rămâne principala cauză de deces în rândul bolilor infecțioase la nivel mondial. Răspunsul imun al gazdei determină dacă infecția inițială cu Mtb este eliminată sau progresează către o boală activă, care este determinată în cele din urmă de interacțiuni complexe gazdă-patogen care rămân nu pe deplin înțelese. Răspunsul imun timpuriu la infecție este mediat de celulele imune înăscute, inclusiv macrofage și neutrofile, care pot fagocita Mtb și pot spori răspunsul antimicrobian. Cu toate acestea, Mtb poate folosi aceste celule imune înăscute pentru supraviețuirea și răspândirea sa. Recent a devenit clar că răspunsul imun și remodelarea metabolică sunt interdependente, așa cum evidențiază dezvoltarea rapidă a domeniului interdisciplinar al imunometabolismului [5].

Neutrofilele, sau celulele polimorfonucleare, sunt cea mai comună componentă a globulelor albe sau a granulocitelor și sunt printre primele celule care intră în locul infecțiilor bacteriene, inclusiv tuberculoza. Cu toate acestea, printre diferitele fagocite, rolul specific al neutrofilelor în infecția cu Mtb este mai puțin bine caracterizat. Neutrofilele sunt fagocite eficiente care contribuie și la distrugerea agenților patogeni prin secretarea peptidelor celulelor neutrofile umane, care sunt proteine cationice din familia β -defensinelor care se leagă de componentele anionice ale membranelor plasmactice și le perturbă integritatea [5, 2]. S-a demonstrat că recrutarea neutrofilelor la începutul infecției cu Mtb oprește infecția [19].

Evaluarea activității fagocitare a celulelor este un criteriu important pentru determinarea activității tuberculozei pulmonare în stadiile incipiente de observare și în timpul tratamentului [23].

Diferite studii au demonstrat că factorii asociați cu dezvoltarea recidivei TB s-au dovedit a fi: gen masculin, prezența rezistenței la medicamente, forma cavenoasă a bolii, precum și o scădere a producției de antigen specific. IL-2. IL-2 este principalul factor de creștere al limfocitelor T, inducând proliferarea clonală a efectorului Th1, ceea ce duce la funcționarea optimă a celulelor imune adaptative și formarea memoriei [13, 10, 3].

Dezvoltarea procesului de tuberculoză este facilitată de o serie de factori precum condițiile sociale și de viață precară, obiceiurile proaste (fumatul,

abuzul de alcool, consumul de droguri), deficiența de vitamine, infecția cu HIV, epuizarea organismului, stresul prelungit, adică inhibarea factorilor nespecfici și specifiți de apărare a organismului, ducând la dezvoltarea imunodeficienței secundare. În astfel de condiții, o persoană devine susceptibilă chiar și la agenți patogeni cu virulență scăzută. De asemenea, de importanță primordială sunt severitatea infecției, doza și durata aportului de Mtb [23].

Severitatea diferitelor manifestări a TB nu a fost asociată cu celulele producătoare de citokine specifice Mtb sau cu profilul lor multifuncțional. În schimb, unele manifestări ale tuberculozei au fost strâns corelate cu numărul de leucocite, procentul sau numărul absolut de limfocite, neutrofilele segmentate sau în bandă. În mai multe analize statistice alternative, neutrofilele nesegmentate s-au dovedit a fi cea mai puternică corelație pozitivă a distrugerii țesutului pulmonar [8].

La pacienții cu tuberculoză pulmonară, a fost observată o tulburare (supresie) a sistemului fagocitar sanguin, evidențiată prin modificări semnificative ale numărului fagocitar și a indicelui fagocitar în comparație cu indicatorii donatorilor practic sănătoși. Chimioterapia standard după două luni asigură o restabilire relativă semnificativă a activității funcționale a celulelor din sângele periferic, care, la rândul său, crește brusc absorbția și funcția digestivă a acestora, ceea ce duce la o scădere a numărului de *Mycobacterium tuberculosis* în organism. Există o diferență semnificativă destul de semnificativă în ratele de fagocitoză între pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare cu distrucție și fără distrucție, atât înaintea chimioterapiei standard, cât și la două luni după administrarea acesteia. Indicatorii dați în modificările activității fagocitare a sângelui reprezintă o rațiune patogenetică pentru utilizarea medicamentelor imunomodulatoare care sporesc legătura fagocitară a răspunsului imun în terapia complexă a pacienților cu tuberculoză pulmonară recurentă [16].

Mecanismele fiziologice ale metabolismului celulelor imune, care sunt componente importante ale apărării antibacteriene a organismului, pot deveni în același timp o legătură patofiziologică în formarea bolilor inflamatorii cronice [15, 1, 11].

Specificitatea de vârstă a pacientului poate influența și procesele de fagocitoză. Astfel, s-a

demonstrat, că procesul de îmbătrânire este însoțit de o încălcare a metabolismului enzimatic în fagocitele din sânge, de generarea de forme reactive de oxigen și azot în ele. Modificările legate de vârstă sunt, de asemenea, asociate cu patologia aparatului receptor al celulelor imunocompetente, modificări ale structurii membranelor lor, interacțiuni membrano-citoplasmice, selectivitatea proceselor de transfer de substanțe prin membranele nucleare (în principal ARN de la nucleu la citoplasma și proteinele nucleare de la citoplasma la nucleu) și aparatul Golgi. Un rol semnificativ în dezvoltarea tulburărilor imune legate de vârstă este atribuit progresiei bolilor concomitente, în special profilului neuroendocrin [4, 20].

De asemenea, s-a constatat că deficitul de fier mediază o scădere a activității bactericide a macrofagelor și neutrofilelor. Unul dintre mecanismele tulburărilor imune prin deficit de fier este considerat a fi o scădere a activității enzimelor care conțin fier, în special ribonucleotid reductazei, care este implicată în sinteza ADN-ului, care afectează negativ rata de proliferare celulară [18].

Procesul de fagocitoză este însoțit de consumul de fosfatază alcalină (ALP) și fosfatază acidă (AP), a căror activitate scade cu 25-50%. Unii autori, în leucocitele polimorfonucleare ale donatorilor (grupul martor), au observat o activitate slabă a fosfatazei alcaline și a fosfatului. Activitatea fosfatazei alcaline în leucocite a crescut ușor din cauza bolilor pulmonare: cu bronșită – cu 9,6%, pneumonie – cu 12,0%, astmul bronșic – cu 8,0%. S-a observat o relație directă între severitatea procesului inflamator și activitatea fosfatazei alcaline. Mecanismul de acțiune al fosfatazei alcaline asupra bacteriilor este hidroliza acizilor nucleici și fosfoproteinelor. Fosfataza alcalină, așa cum ar fi, pregătește bacteriile pentru expunerea ulterioară la alți factori bactericid conținuți în leucocite. Prezența ALP este necesară pentru funcția fagocitară normală a leucocitelor. O creștere a activității CP este considerată un semn nespecific de inflamație [24].

Granulocitele neutrofile conțin două tipuri de granule: primare (azurofile) care conțin un set mare de hidrolaze și alte enzime: α -fucosidază, 5'-nucleotidază, β -galactozidază, arilsulfatază, α -manozidază, N-acetilglucozaminidază, β -glucuronidază β -glicerofosfatază acidă, proteinaze neutre – catepsină G, elastază, collagenază, proteine cationice, mieloperoxidază, lizozimă (muramilidază), fosfatază acidă, precum și glicozaminoglicani acizi (mucopolizaharide); secundare (specifice), care nu conțin hidrolaze acide, dar conțin enzime care sunt active la valori ale pH-ului neutru și alcalin

(lactoferină, fosfatază alcalină, lizozimă și proteină de legare a vitaminei B12). Conținutul granulelor este necesar pentru a distruge aproape orice microbi. Granulele specifice fuzionează cu fagozomii și sunt eliberate de celulă mai repede decât granulele azurofile. După golirea granulelor, recuperarea lor nu are loc [22, 6, 7, 12, 26].

În strategiile lor antimicrobiene, neutrofilele pot folosi până la 300 de componente de granule de enzime și proteine care au reactivitate ridicată, specificitate largă de substrat și activitate antimicrobiană. Aceste componente pot fi secretate în spațiul extracelular sau rămân asociate cu membrana neutrofilelor, fiind la fel de toxice atât pentru microorganisme, cât și pentru celulele gazdă. Acest lucru determină interesul și relevanța continuă a studiului structurii și funcției acestor celule sanguine [15].

Scopul studiului.

Studiura conținutului, activității și a proceselor metabolice ale leucocitelor neutrofile la pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare.

Materiale și metode.

Studiul a inclus 110 pacienți, care au alcătuit: a) lotul de control (primul) - 55 de pacienți cu tuberculoză pulmonară, b) lotul principal (al doilea) - 55 de pacienți cu tuberculoză pulmonară cu recidivă. Pacienții au fost selectați în loturi folosind metoda perechilor. Pentru determinarea celulelor fagocitate s-au utilizat indicii fagocitar și numărul fagocitar (Pavlovich S.A., 1998). Pentru aprecierea activității funcționale a neutrofililor (AFN), în testul cu tetrazoliu-nitro-blue (NBT) s-a utilizat metoda propusă și modificată de B.H. Park et al. 1968 [9]. S-au examinat unii indici metabolici ai neutrofilelor: a lactatdehidrogenazei, evaluate prin analizatorul biochimic (Spectrum) ABBOTT (U.S.A.), a fosfatazei alcaline după A.И. Богдановскому. *Etape explorative*. Pentru aceasta în precipitatul celulelor se adăuga 480 μ l de apă distilată. Celulele s-au expus citolizei triple prin congelare și decongelare în mediu apos. Apoi celulele lizate se aduceau la concentrația fiziologică, adăugând 120 μ l de soluție fiziologică tamponată concentrată (de 5 ori). Stroma celulelor distruse s-a separat prin centrifugare timp de 10 min la 175 g.

Rezultate și discuții.

În ambele loturi de pacienți, marea majoritate au fost bărbați, comparativ cu femeile - $80,0 \pm 3,83\%$ și, respectiv, $20,0 \pm 3,83\%$ ($p < 0,001$). Vârsta pacienților din ambele loturi nu diferă (tab. 1).

Tabelul 1

Caracteristici comparative ale loturilor de studiu

Indici	Primul lot (n=55) fără recidivă	Al doilea lot (n=55) cu recidivă
Bărbați (abs/ M±m%)	44 / 80,0±3,83	44 / 0,0±3,83
Femei (abs/ M±m%)	11 / 20,0±3,63	11 / 0,0±3,83
Vârsta, ani (M±m)	44,3±2,00	42,2±1,73

În ambele loturi, a predominat pacienți cu tuberculoză pulmonară infiltrativă, mai rar tuberculoză pulmonară fibro-cavitară și diseminată, și câte un caz tuberculoză nodulară (tab. 2).

Tabelul 2

Distribuirea pacienților examinați pe forme a tuberculozei

Forma tuberculozei	Primul lot (n=55) fără recidivă	Al doilea lot (n=55) cu recidivă
Infiltrativă(abs/ M±m%)	48 / 84,9±3,67	48 / 84,9±3,67
Fibro-cavitară (abs/M±m%)	3 / 9,1±2,76	3 / 9,1±2,76
Diseminată (abs/ M±m%)	3 / 3,0±2,75	3 / 3,0±2,76
Tuberculom (abs/ M±m%)	1 / 3,0±1,34	1 / 3,0±1,34

Conținutul de leucocite (tab. 3) la primul lot de pacienți (fără recidivă) a fost semnificativ mai înalt decât în lotul sănătos ($p<0,001$). După tratament, numărul de leucocite a scăzut semnificativ ($p<0,05$), însă a rămas semnificativ mai mare decât la persoanele sănătoase ($p<0,05$). Cel mai mare conținut de leucocite a fost observat la pacienții din lotul 2 (cu recidivă) – $9,9\pm0,69$. Semnificativ mai mare decât la persoanele sănătoase ($p<0,001$) și semnificativ mai mare decât la pacienții din primul lot la internare ($p<0,05$). După tratament, la pacienții din al doilea grup, conținutul de leucocite a scăzut ($p<0,05$), dar a continuat să rămână la un nivel ridicat – ca și la pacienții din primul grup la internare.

Conținutul de leucocite segmentate în primul lot de pacienți a fost semnificativ mai mic decât în lotul sănătos ($p<0,001$). După tratament, conținutul de leucocite segmentate a scăzut și mai semnificativ. Conținutul de leucocite segmentate la pacienții din lotul 2 (cu recidivă) a fost, de asemenea, mai mic decât la persoanele sănătoase, dar nu semnificativ și, în dinamic, ca și în primul lot, a scăzut semnificativ ($p<0,05$).

Conținutul de leucocite nesegmentate la primul lot de pacienți (fără recidivă) a fost semnificativ mai mic decât în lotul sănătos ($p<0,001$). După tratament, conținutul de leucocite în bandă a avut tendința să scadă în continuare. Conținutul de leucocite

Tabelul 3.

Caracteristica indicilor formulei leucocitare la examinați

Indici	Persoane sănătoase (n=100)	Primul lot (n=55) fără recidivă		Al doilea lot (n=55) cu recidivă	
		Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
L (10 ⁹ /l)	6,0±0,12	7,9±0,29°	6,9±0,29■	9,9±0,69	7,9±0,39■°
NS (%)	65,3±0,33	56,3±1,33°	50,4±1,33■	62,6±1,82	54,5±1,99■
NNS (%)	3,9±0,08	1,9±0,45	1,2±0,25	2,2±0,40	1,5±0,34

Notă: leucocie (L), neutrofile segmentate (NS), neutrofile nesegmentate (NNS), (M±m)

Diferența semnificativă între indici: ■ – pînă și după tratament; ● – prima și a doua grupă pînă la tratament;

° - prima și a doua grupă după la tratament;

Tabelul 4

Caracteristica indicilor activității fagocitare a neutrofilelor la examinați

Indici	Persoane sănătoase (n=100)	Primul lot (n=55) fără recidivă		Al doilea lot (n=55) cu recidivă	
		Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După la tratament
NF (%)	76,9±0,86	74,9±1,01	82,2±1,14■	73,3±1,79	77,3±1,30■°
IF (u. c.)	4,6±0,17	5,6±0,30°	5,4±0,23	4,0±0,14	4,6±0,16■°
NBT-test (u. c.)	0,14±0,006	0,12±0,004°	0,14±0,003■	0,11±0,003	0,12±0,003■°

Notă: numărul fagocitar (NF), indicii fagocitar (IF), NBT-test (M±m)

Diferența semnificativă între indici: ■ – pînă și după tratament; ● – prima și a doua grupă pînă la tratament;

° - prima și a doua grupă după la tratament;

nesegmentate la pacienții din lotul 2 (cu recidivă) a fost semnificativ mai mic decât la cei sănătoși ($p < 0,001$) și, în dinamic, a avut tendința să scadă în continuare.

Numărul fagocitar (tab. 4) în primul lot de pacienți (fără recidivă) a fost mai mic decât în lotul sănătos, dar nu semnificativ. După tratament, numărul fagocitar a crescut semnificativ ($p < 0,001$). Cel mai mic număr fagocitar a fost observat la pacienții din lotul 2 (cu recidivă), însă nu a fost semnificativ. După tratament la pacienții din al doilea lot, numărul fagocitar a crescut, nu semnificativ. Astfel, la pacienții din al doilea lot există doar o tendință spre scăderea numărului fagocitar.

Indicele fagocitar la primul lot de pacienți (fără recidivă) a fost mai mare decât la lotul sănătos ($p < 0,05$). După tratament, indicele fagocitar a rămas aproximativ la același nivel. Cel mai mic număr fagocitar a fost observat la pacienții din lotul 2 (cu recidivă) – $4,0 \pm 0,14$ și semnificativ mai mic decât la persoanele sănătoase ($p < 0,05$). După tratament la pacienții din al doilea lot, numărul fagocitar a crescut semnificativ ($p < 0,05$). Astfel, la pacienții din al doilea lot există o scădere semnificativă a indicelui fagocitar.

Scorul testului NBT la primul lot de pacienți (fără recidivă) a fost semnificativ mai mic decât în lotul sănătos ($p < 0,05$). După tratament, scorul testului NBT a crescut semnificativ, ($p < 0,01$). Cel mai scăzut indicator al testului NBT a fost observat la pacienții din lotul 2 (cu recidivă) $0,11 \pm 0,003$, semnificativ mai mic decât la persoanele sănătoase. După tratament la pacienții din al doilea lot, scorul testului NBT a crescut semnificativ ($p < 0,05$). Astfel, la pacienții din al doilea lot există o scădere semnificativă a indicatorului NBT-test (tab. 4).

Activitatea fosfatazei acide a fost redusă (tab. 5), dar dacă la primul lot această scădere nu a fost semnificativă, atunci la pacienții din al doilea lot (cu recidivă) scăderea a atins grad de semnificație ($p < 0,05$). Dacă la pacienții din primul lot după tratament, activitatea fosfatazei acide nu s-a schimbat semnificativ, atunci la pacienții din al doilea lot a

existat o creștere semnificativă a activității fosfatazei acide.

Activitatea fosfatazei alcaline la pacienții din primul lot a fost redusă în comparație cu persoanele sănătoase, dar nu semnificativ după tratament, nu au fost observate modificări ale activității fosfatazei alcaline. La pacienții din al doilea lot, s-a observat o scădere și mai pronunțată a activității fosfatazei alcaline în comparație cu persoanele sănătoase, dar nici aceasta nu a fost semnificativă. După tratament, pacienții din al doilea lot au prezentat o creștere semnificativă a activității fosfatazei alcaline.

Activitatea lactatdehidrogenazei la pacienții din primul lot a fost crescută în comparație cu persoanele sănătoase, dar nu semnificativ. După tratament, activitatea lactatdehidrogenazei a scăzut semnificativ ($p < 0,001$). La pacienții din al doilea lot s-a observat o creștere și mai pronunțată a activității lactatdehidrogenazei comparativ cu cei sănătoși, care au atins un grad de semnificație ($p < 0,05$). După tratament, pacienții din al doilea grup au prezentat o scădere semnificativă a activității lactatdehidrogenazei.

Concluzii.

La pacienții din lotul doi cu recidivă a tuberculozei pulmonară, s-a observat o creștere a nivelului de leucocite și o scădere a conținutului de leucocite segmentate și nesegmentate. Această imagine (leucocitoză cu un conținut scăzut de leucocite segmentate și nesegmentate) poate fi explicată prin scurgerea lor către locul de inflamație din sângele circulant.

Cercetarea a constatat, deasemenea, la pacienții din al doilea lot o scădere a activității fagocitozei în funcție de numărul fagocitar, o scădere a intensității fagocitozei în funcție de indicele fagocitar și o scădere a capacității digestive conform testului NBT. O scădere a activității fosfatazei acide și o tendință de scădere a activității fosfatazei alcaline, care a crescut în dinamic. Însă, activitatea lactatdehidrogenazei a fost crescută inițial și a scăzut în dinamic.

Tabelul 5.

Caracteristica indicilor activității fosfatazei acide (FAC), fosfatazei alcaline (FAL) și lactatdehidrogenazei (LDG) a neutrofilelor ($M \pm m$)

Indicii	Persoane sănătoase (n=100)	Primul lot (n=55) fără recidivă		Al doilea lot (n=55) cu recidivă	
		Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După la tratament
FAC (mcg/ml/ora)	$48,5 \pm 3,24$	$44,6 \pm 1,36^\circ$	$43,2 \pm 0,89$	$39,3 \pm 0,72$	$42,8 \pm 0,52 \blacksquare$
FAL (mcg/ml/ora)	$35,2 \pm 2,86$	$34,8 \pm 0,70^\circ$	$34,2 \pm 0,48$	$30,5 \pm 0,48$	$33,2 \pm 0,49 \blacksquare$
LDG (IU/l)	$882 \pm 28,9$	$930 \pm 14,1$	$844 \pm 14,4 \blacksquare^\circ$	$979 \pm 15,7$	$918 \pm 16,8 \blacksquare^\circ$

Diferența semnificativă între indici: $\blacksquare$ – până și după tratament; $\bullet$ – prima și a doua subgrupă până la tratament;

Bibliografie.

1. Carestia A., Rivadeneyra L., Romaniuk M.A., Fondevila C., Negrotto S., Schattner M. *Functional responses and molecular mechanisms involved in histone-mediated platelet activation*. Thromb Haemost. 2013; 110: 1035–45.
2. Fu, L. M. (2003). *The potential of human neutrophil peptides in tuberculosis therapy*. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 7, 1027–1032.
3. Hoyer K. K., Dooms H., Barron L., Abbas A. K. *Interleukin-2 in the development and control of inflammatory disease*. Immunol. Rev. 2008, № 226, p. 19-28.
4. Johnson T.E. *Recent results: Biomarkers of aging*. Experimental Gerontology. 2006, v. 41, p. 1243-1246.
5. Kumar R., Singh P., Kolloli A., Shi L., Rushkin Y., Tyagi S., Sybbian S. (2019) *Immunometabolism of Phagocytes During Mycobacterium tuberculosis Infection*. Front. Mol. Biosci. 6:105.
6. Mariscalco M.M. *Heparin-binding protein: another neutrophil granule protein ...another new biomarker?* Crit. Care Med. 2011. vol. 39, N 4, p. 910–911.
7. Nordenfelt P., Tapper H. *The role of calcium in neutrophil granule– phagosome fusion*. Commun. Integr. Biol. 2010. vol. 3, N 3. p. 224–226.
8. Panteleev A.V., Nikitina I.Y., Burmistrova I.A., Kosmiadi G.A., Radaeva T.V., Amansahedov R.B., Sadikov P.V., Serdyuk Y.V., Larionova E.E., Bagdasarian T.R., Chernousova L.N., Ganusov V.V. and Lyadova I.V. *Severe Tuberculosis in Humans Correlates Best with Neutrophil Abundance and Lymphocyte Deficiency and Does Not Correlate with Antigen-Specific CD4 T-Cell Response*. Immunol. 8:963.
9. Park B.H. et al. *Infection and Nitroblue–tetrazolium Reduction by Neutrophils* The Lancet, vol 11, 1968, N 7567, p. 532–534.
10. Raeber M. E., Zurbuchen Y., Impellizzieri D., Boyman O. *The role of cytokines in T-cell memory in health and disease* // Immun. Rev. 2018, 283, p. 176-193.
11. Toldi G., Kaposi A., Zsembery Á. et al. *Human Th1 and Th2 lymphocytes are distinguished by calcium flux regulation during the first 10 min of lymphocyte activation*. Immunobiology. 2012, Vol. 217, 1. p. 37–43.
12. Uriarte S.M., Rane M.J., Luerman G.C. et al. *Granule exocytosis contributes to priming and activation of the human neutrophil respiratory burst*. J. Immunol. 2011, vol. 187, 1. p. 391–400.
13. Абильбаева А. А., Тарабаева А. С., Охас И. М., Куашова Д. К., Хаертынова И. М., Шуралев Э. А. *Факторы, ассоциированные с развитием рецидива туберкулеза*. Туберкулёз и болезни лёгких. 2022, т. 100, 10. с. 30-36.
14. Андрюков Б.Г., Сомова Л.М., Дробот Е.И., Матосова Е.В. *Защитные стратегии нейтрофильных гранулоцитов от патогенных бактерий*. Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2017. № 1(68), с. 4-18.
15. Андрюков Б.Г., Сомова Л.М., Дробот Е.И., Матосова Е.В. *Антимикробные стратегии нейтрофилов при инфекционной патологии*. Клиническая лабораторная диагностика. 2016; 61 (12): 825–833.
16. Бутов Д.А. *Изменение состояния фагоцитарной активности крови у больных с рецидивом туберкулеза легких под влиянием противотуберкулезной терапии*. Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2014. № 18 (189). Выпуск 27, с. 97-99.
17. Колб В.Г., Камышников В.С. *Справочник по клинической химии*. Минск, 1982, с. 116-118.
18. Кудрин А.В., Скальный А.В. *Микроэлементы в онкологии. Ч 2. Микроэлементы и противоопухолевый иммунитет*. Микроэлементы в медицине. 2001. Т. 2, вып. с.31-39.
19. Лядова, И. В. *Нейтрофилы при туберкулезе: гетерогенность определяет путь?* Медиаторы воспаления. 2017:8619307. doi: 10.1155/2017/8619307.
20. Парахонский А.П. *Нарушения иммунной системы у пациентов пожилого возраста при опухолевом процессе*. Современные наукоемкие технологии. 2005, №1, с.113-114.
21. Павлович С.А. *Основы иммунологии*. Минск. – Высшая школа. 1998, 114 с.
22. Савченко А.А., Здзитовецкий Д.Э., Борисов А.Г. *Иммунометаболические нарушения при распространенном гнойном перитоните*. Новосибирск: Наука, 2013, 143 с.
23. Скорняков С.Н., Медвинский И.Д., Бердюгина О.В., Ершова А.В., Павлов В.А., Сабадаш Е.В., Тузанкина И.А., Бердюгин К.А. *Новые аспекты оценки фагоцитарной активности клеток крови при туберкулезе легких*. Инфекция и иммунитет. 2012, том 2, № 4, с. 723-728.
24. Федотова Г.Г., Киселева Р.Е. *Изменение активности щелочной и кислой фосфатазы лейкоцитов в развитии неспецифического воспаления в легких*. Современные наукоемкие технологии. 2007. № 1, с. 91-92.
25. Чуракова А.А. *Влияние иммунодефицита на развитие туберкулеза*. Научное обозрение. Педагогические науки. 2019, № 4-4, с. 35-38.
26. Ярилин А.А. *Иммунология*. М.: ГЭОТАР–Медиа, 2010.–752 с.

Publicație realizată în cadrul Programe de Stat 2020-2023, "Particularitățile recidivei tuberculozei pulmonare". 20.80009.8007.23.

C.Z.U.: 616.24-002.5.

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.10>

ASPECTE CLINICO-IMAGISTICE A PACIENȚILOR ÎN DUBLĂ PROVOCARE: TUBERCULOZĂ ȘI COVID-19

Tatiana OSIPOV, asist. univer., doctorandă

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

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

e-mail: tatiana.osipov@usmf.md

Rezumat.

Pandemia COVID-19 a depășit orice altă problemă de sănătate din întreaga lume și a perturbat succesele în controlul tuberculozei (TB) la nivel global. Scopul studiului a fost evaluarea caracteristicilor clinico-imagistice la pacienții cu co-infecție TB/COVID-19. A fost realizat un studiu retrospectiv pe 80 pacienți cu co-infecția TB/COVID-19 (lotul de studiu/LS) și 113 pacienți cu TB (lotul de comparație/LC) din R. Moldova. Semnele clinice la toți pacienții din ambele loturi au prezentat astenie 100%, inapetență LS 100% vs. LC 82%, tusea LS 93% vs. LC 86%, febra LS 91% vs. LC 3%, ($p<0,05$), subfebrilitate LS 9% vs. LC 97%, ($p<0,05$) transpirații LS 90% vs. LC 75%, scădere în greutate LS 10% vs. LC 79%, ($p<0,05$). Aspectele imagistice au evidențiat sindrom de condensare bilateral LS 65% vs. LC 57%, sindrom de condensare unilateral LS 57% vs. LC 20%, pattern interstițial LS 51% vs. LC 31 %, copac înmugurit LS 27% vs. LC 20,3%, sticlă mată LS 100% vs. LC 9%, pavaj LS 11% vs. LC 0%, atelectazie LS 11% vs. LC 25%, cavități LS 8% vs. LC 9%, emfizem LS 43% vs. LC 53%.

Cuvinte-cheie: tuberculoza, COVID-19.

Summary. The clinical and imaging features in patients with double challenge: tuberculosis and COVID-19.

The COVID-19 pandemic has surpassed any other health problem worldwide and has disrupted the successes in tuberculosis (TB) control globally. The aim of study was to assess the clinical and imaging characteristics in patients with TB/COVID-19 co-infection. A retrospective study on 80 patients with TB/COVID-19 co-infection (study group/SG) and 113 patients with TB (comparison group/CG) from the Republic of Moldova was conducted. Clinical signs in all patients in both groups presented with asthenia 100%, anorexia SG 100% vs. CG 82%, cough SG 93% vs. CG 86%, fever SG 91% vs. CG 3%, ($p<0.05$), low grade fever SG 9% vs. CG 97%, ($p<0.05$), sweating SG 90% vs. CG 75%, weight loss SG 10% vs. CG 79%, ($p<0.05$). Imaging features revealed bilateral condensation syndrome SG 65% vs. CG 57%, unilateral condensation syndrome SG 57% and CG 20%, interstitial pattern SG 51% vs. CG 31%, air broncho gram SG 27% vs. CG 20,3%, ground-glass opacity SG 100% vs. CG 9%, paving SG 11% vs. CG 0%, atelectasis SG 11% vs. CG 25%, cavities SG 8% vs. CG 9%, emphysema SG 43% vs. CG 53%.

Keywords: tuberculosis, COVID-19.

Резюме. Клинико-рентгенологические характеристики пациентов при двойной проблеме: туберкулез и COVID-19.

Пандемия COVID-19 вытеснила все другие проблемы здравоохранения и подорвала успехи в борьбе с туберкулезом (ТБ) во всем мире. Целью исследования было оценить клинико-рентгенологические характеристики пациентов с коинфекцией ТБ/COVID-19. В Республике Молдова было проведено ретроспективное исследование 80 пациентов с коинфекцией ТБ/COVID-19 (исследуемая группа/ИГ) и 113 больных туберкулезом легких (группа сравнения/ГС). Клинические признаки были представлены астенией у всех пациентов обеих групп 100%, отсутствием аппетита ИГ 100% vs. ГС 82%, кашлем ИГ 93% vs. ГС 86%, лихорадкой ИГ 91% vs. ГС 3%, ($p<0,05$), субфебрильной температурой ИГ 9% vs. ГС 97%, ($p<0,05$), потливостью ИГ 90% vs. ГС 75%, потерей массы тела ИГ 10% vs. ГС 79%, ($p<0,05$). При обследовании методами медицинской визуализации были выявлены: двусторонний синдром консолидации легочной ткани ИГ 65% vs. ГС 57%, односторонний синдром консолидации легочной ткани ИГ 57% vs. ГС 20%, интерстициальном рисунок ИГ 51% vs. ГС 31%, «дерево в почках» ИГ 27% vs. ГС 37%, «матовое стекло» ИГ 100 % vs. ГС 9%, «булыжная мостовая» ИГ 11% vs. ГС 0%, ателектаз ИГ 11% vs. ГС 25%, полости ИГ 8% vs. ГС 9%, эмфизема ИГ 43% vs. ГС 53%.

Ключевые слова: туберкулез, COVID-19.

Introducere.

În 2022, tuberculoza a fost al doilea lider mondial ca cauza decesului de la un singur agent infecțios, după boala coronavirus (COVID-19), și a provocat aproape de două ori mai multe decese ca HIV/SIDA. Sunt necesare acțiuni urgente pentru a pune capăt epidemiei globale de tuberculoză până în 2030, un obiectiv care a fost adoptat de toate statele membre ale ONU și OMS [1].

La nivel global se estimează că aproximativ un sfert (1/4) din populație este infectată cu *M.tuberculosis*, iar 10% dintre aceste persoane au risc pentru dezvoltarea TB active [2]. În 2022 numărul global de persoane primar diagnosticate cu TB a fost de 7,5 milioane, acesta este cel mai înalt număr raportat de către OMS, de la începutul monitorizării globale a TB din anul 1995. Deasupra valorii inițiale pre-COVID-19 de 7,1 milioane în 2019 și de la 5,8 milioane în 2020 și 6,4 milioane în 2021 [3, 4]. Bolnavii depistați în 2022 include probabil un număr considerabil de persoane care au dezvoltat TB în anii precedenți, dar al căror diagnostic și tratament a fost întârziat de perturbările legate de pandemia COVID-19, care a afectat atât accesul cât și furnizarea de servicii medicale.

În ultimii 3 ani de după pandemie a scăzut numărul de persoane diagnosticate și tratate de tuberculoză, ceea ce face ca OMS să remarce problema continuă a ratei sporite a bolnavilor de tuberculoză activă nedepistați [2]. Depistarea tardivă se confirmă prin înregistrarea a proceselor tuberculoase cu leziuni extinse și distrucție a țesutului pulmonar cu complicații la cca 33% din cazurile noi depistate. Astfel OMS sugerează, o creștere cu 20% a deceselor prin tuberculoză în următorii 5 ani, ca urmare a pandemiei care poate avea un impact negativ asupra problemelor de sănătate publică existente, și în special asupra cazurilor cu co-infecția TB/COVID-19.

Coronavirusurile sunt o familie numeroasă de virusuri care pot provoca infecții respiratorii, de la răceala comună la boli mai severe, cum ar fi Sindromul respirator din Orientul Mijlociu (MERS) și Sindromul respirator acut sever (SARS)2. La moment au fost identificate două tipuri de SARS-CoV-2 – tipul L (70% dintre tulpini), predominant în primele zile ale epidemiei din Chinatipul S (30%). Pe parcurs virusul a înregistrat numeroase mutații a virusului care prezintă îngrijorare: Omicron (B.1.1.529) – varianta dominantă, la nivel global constituind 99,7%, Delta (B.1.617.2, AY.1, AY.2), Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351, B1.351.2, B.351.3), Gamma (P.1, P.1.1, P.1.2) [5, 6, 7].

Materiale și metode.

A fost realizată o cercetare retrospectivă, descriptivă care a inclus o cohortă de 193 de pacienți,

80 pacienți cu co-infecția TB/COVID-19 lotul (lotul de studiu/LS) și 113 pacienți diagnosticați cu tuberculoză (lotul de comparație/LC) din R. Moldova.

Rezultate și discuții.

În urma distribuirii pacienților după apartenență de gen, s-a constatat că în LS bărbați erau 76% și femei - 24% cazuri, raportul B/F=3,1/1, în LC bărbați erau 75% și 25% - femei, raport B/F= 3/ 1. În urma evaluării stării socio-economice s-a stabilit că în LS au predominat persoane cu dizabilități 35% și pacienții pensionați 22%, iar în LC pacienții neangajați 46%.

Semnele clinice la toți pacienții din ambele loturi au prezentat astenie 100%, inapetență LS 100% vs. LC 82%, tusea LS 93% vs. LC 86%, febra LS 91% vs. LC 3%, ($p<0,05$), subfebrilitate LS 9% vs. LC 97%, ($p<0,05$) transpirații LS 90% vs. LC 75%, scădere în greutate LS 10% vs. LC 79%, ($p<0,05$). Majoritatea pacienților din ambele loturi au fost cazuri noi depistați cu tuberculoză LS 66% vs. LC 60%.

Aspectele imagistice au evidențiat sindrom de condensare bilateral LS 65% vs. LC 57%, sindrom de condensare unilateral LS 57% vs. LC 20%, pattern interstițial LS 51% vs. LC 31 %, copac înmugurit LS 27% vs. LC 20,3%, sticlă mată LS 100% vs. LC 9%, pavaj LS 11% vs. LC 0%, atelectazie LS 11% vs. LC 25%, cavități LS 8% vs. LC 9%, emfizem LS 43% vs. LC 53%. Evoluția gravă a ambelor patologii în mare măsură este influențată de factori de risc ca vârsta, boli asociate, vulnerabilitate socială și tulburările mentale, datele sunt reprezentate în tabelul 1.

Tabelul 1.

Factorii de risc

Factori de risc	OR	Î 95%
Vârsta	14,6	5,7-37,1
Social vulnerabil	3,8	1,6-9,3
Tabagism activ	0,9	0,3-2,8
Consum cronic de alcool	0,5	0,2-1,0
Utilizator de droguri i/v	0,9	0,2-5,8
Contact TB	0,3	0,1-0,8
Migrație	0,7	0,3-1,8
Istoric de detenție	0,1	0,02-1,2
FLT	0,9	0,3-2,8
Boli asociate	123,9	16,6-923
Infecția HIV	0,9	0,3-2,4
Diabetul Zaharat	4,1	1,5-11,1

Examinând datele obținute în urma investigațiilor de laborator am constatat o predominare în ambele loturi a limfopeniei, monocitozei și a leucocitozei, datele obținute sunt reprezentate în figura 1.

Progresul privind reducerea poverii tuberculozei a fost până în 2019, dar pandemia de COVID-19 a dus la un regres major care a inversat câștigurile obținute anterior, asupra TB

Toate aceasta a contribuit la creșterea atât a numărului de persoane care mor din cauza progresării tuberculozei, cât și a numărului de persoane diagnosticate tardiv cu forme extinse de tuberculoza [3, 8].

Rezultatele studiului au determinat că particularitățile biologice ale pacienților au fost predominat de către genul masculin. Caracterul manifestărilor clinice predominat în cercetare a fost sindromul de impregnare infecțioasă și bronhopulmonar, date ce se găsesc și în literatura științifică [9]. Cercetarea a analizat particularitățile imagistice la pacienții cu co-infecția TB/COVID-19 și care a determinat o predominare a afectării bilaterale a parenchimului pulmonar cu patern interstițial [10]. Particularitățile sociale ale pacienților, indiferent de metodele de diagnosticare au fost starea vulnerabilă economică, deprinderile nocive, precum fumatul și abuzul de alcool [7].

Concluzii.

Caracteristicile clinico-imagistice ale pacienților cu co-infecție TB/COVID-19 sunt determinate de severitatea manifestărilor sindromul toxico-infecțios și bronhopulmnar. Evoluția grava a ambelor patologii în mare măsură este influențată de factori de risc ca vârsta, boli asociate, vulnerabilitate socială.

Din particularităților imagistice la pacienții din LS s-a constatat o predominare a afectării bilaterale a parenchimului pulmonar cu patern interstițial și sticla mata, în LC a predominat atelectaziile pulmonare și emfizemul.

Bibliografie.

1. “Global tuberculosis report 2023,” 2023, Accessed: Sep. 09, 2024. Available: <https://iris.who.int/>.

2. Daneshvar P, Bahareh H, Fatemeh S, Negin N, Fereshteh Z, Nazila B, Shahrooz Y, Mehdi G, Saba S, Masoud D, “COVID-19 and tuberculosis coinfection: An overview of case reports/case series and meta-analysis of prevalence studies,” *Heliyon*, vol. 2023.

3. Silva D. Centis R. “Impact of COVID-19 on diagnosis of tuberculosis and tuberculosis infection in South America, Asia, and Africa,” *J. Bras. Pneumol.*, Jul. 2024.

4. “Tuberculoza a revenit pe prima poziție în clasamentul bolilor infecțioase mortale, potrivit OMS | AGERPRES Actualizează lumea.” <https://www.agerpres.ro/sanatare/2024/10/30/tuberculoza-a-revenit-pe-prima-pozitie-in-clasamentul-bolilor-infecioase-mortale-potrivit-oms--1378894> 2024.

5. Protocol clinic național (ediția VIII, 2023) “Ministerul sănătății al republicii moldova infecția cu coronavirus de tip nou (COVID-19).”

6. Matthew Z,T, Chek M, P, Laurent R, Paul A, M, Lisa F. P, “The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention,” *Nat. Rev. Immunol.*, Jun. 2020.

7. Taif S, Shah Z, Yasmeen N, Baloch Z, Xueshan X, “Pathogenesis of SARS-CoV-2 and Mycobacterium tuberculosis Coinfection,” 2019.

8. Visca D, Tiberi S, Centis R, D’Ambrosio L, Chen B, Mueller J, Mueller P, Duarte R, Dalcolmo M, Sotgiu G, Migliori GB, Goletti D, “Tuberculosis and COVID-19

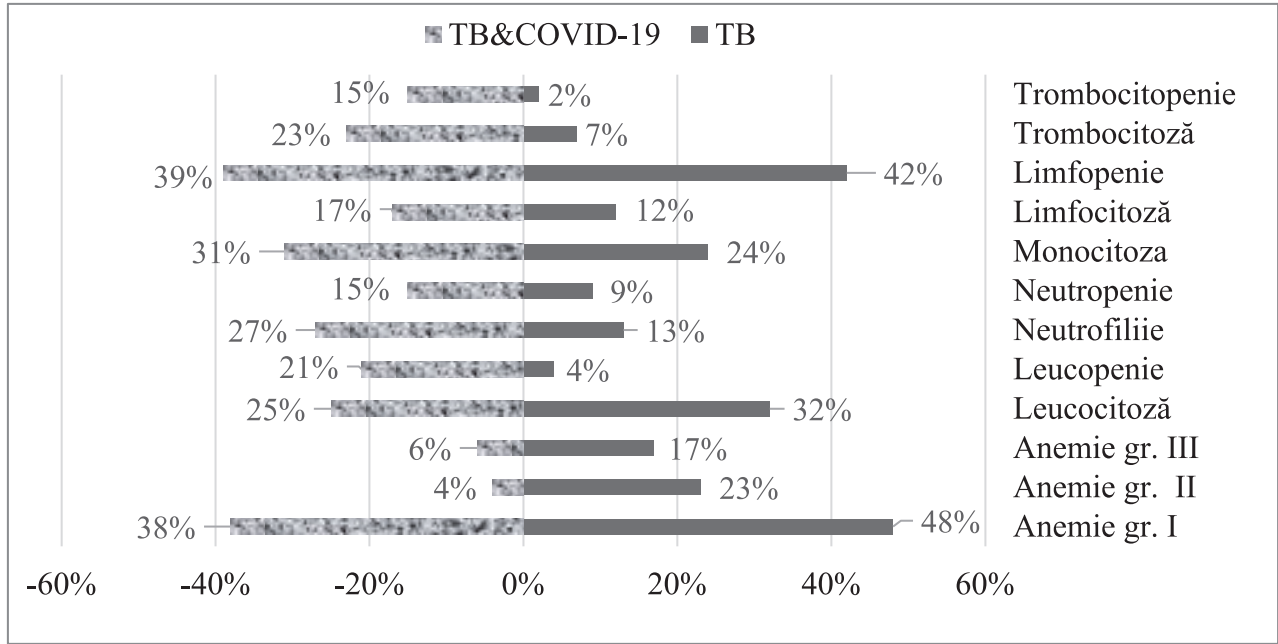


Figura 1. Rezultatele investigațiilor de laborator.

- interaction: A review of biological, clinical and public health effects,” Pulmonology, 2021.*
9. Stochino C., Villa S., Zucchi P., Parravicini P., Gori A., Raviglione M.C, “*Clinical characteristics of COVID-19 and active tuberculosis co-infection in an Italian reference hospital,*” *Eur Respir J.* 2020 Jul 30;56(1):2001708.
 10. D’Andrea A., Radmilovic J., Carbone A., Forni A., Tagliamonte E., Riegler L., Liccardo B., Crescibene F., Sirignano C., Esposito G., Bossone E. “*Multimodality imaging in COVID-19 patients: A key role from diagnosis to prognosis,*” *World J. Radiol.*, vol. 12, no. 11, pp. 261–271, Nov. 2020.

C.Z.U.: 616.24-002.5-07-053.2:[616.98:578.834.1]-036.21

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.11>

FORMELE CLINICE, DEPISTAREA ȘI DIAGNOSTICUL TUBERCULOZEI LA COPII ÎN PERIOADA PANDEMIEI ȘI POSTPANDEMICĂ COVID-19

¹Stela KULCIȚKAIA, dr. în șt. med., conf. univ.,

^{1,2}Constantin IAVORSCHI, dr. hab. în șt. med., prof. cercet., acad. al AȘMM,

²Elena TUDOR, dr. în șt. med., conf. cercet., membru- cor. al AȘMM,

³Lilia CHIOSEA, m.m.s.p., pneumolog pediatru

⁴Alina TOMȘA, ftiziopediatru

¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

²IMSP Institutul de Ftiziopneumologie “Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldova

³IMSP Spitalul Clinic Municipal de Copii “V. Ignatenco”, Chișinău, Republica Moldova

⁴IMSP Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: stela.kulcitkaia@usmf.md

Rezumat.

Introducere. Pandemia cauzată de COVID-19 a avut un impact major asupra depistării tuberculozei (TB). OMS a declarat în a. 2022 o scădere cu 18% a cazurilor de TB notificate între 2019 și 2020 - de la 7,1 la 5,8 milioane cazuri și o creștere cu 20% a deceselor cauzate de TB în următorii 5 ani ca urmare a pandemiei COVID-19.

Scopul studiului. Evaluarea impactului pandemiei COVID-19 asupra depistării, diagnosticului și evoluției TB la copii.

Material și metode. A fost realizat un studiu retrospectiv care a inclus analiza a 610 cazuri ale pacienților cu vârsta 0-18 ani, internați pentru tratament în IMSP Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie din Chișinău în perioada anilor 2019 – 2023.

Rezultate. A predominat TB în grupul de vârstă 0-9 ani. Diagnosticul de TB ganglionilor limfatici intratoracici s-a stabilit în 68% cazuri. Complicațiile au fost mai frecvente în anul 2023.

Concluzii. În perioada pandemiei COVID-19 se atestă o depistare defectuoasă a TB.

Cuvinte cheie: tuberculoza, COVID-19, copii, diagnostic, pandemie.

Summary. Clinical forms, detection and diagnosis of tuberculosis in children during the pandemic and post-pandemic period of COVID-19.

Introduction. The pandemic caused by COVID-19 has had a major impact on tuberculosis (TB) screening. WHO declared in a. 2022 an 18% decrease in notified TB cases between 2019 and 2020 - from 7.1 to 5.8 million cases and a 20% increase in TB deaths over the next 5 years as a result of the COVID-19 pandemic.

The aim of the study. Assessment of the impact of the COVID-19 pandemic on the detection, diagnosis and evolution of TB in children.

Material and methods. A retrospective study was carried out which included the analysis of 610 cases of patients aged between 0-18 years, admitted for treatment in the Municipal Clinical Hospital Chisinau between 2019 and 2023.

Results. TB predominated in the 0-9 age group. The diagnosis of intrathoracic lymph node TB was established in 68% of cases. Complications were more common in 2023.

Conclusion. During the COVID-19 pandemic, a faulty detection of TB is attested.

Key words: tuberculosis, COVID-19, children, diagnosis, pandemic.

Резюме. Клинические формы, выявление и диагностика туберкулеза у детей в пандемический и постпандемический COVID-19 период.

Введение. Пандемия, вызванная COVID-19, оказала серьезное влияние на скрининг туберкулеза (ТБ). ВОЗ заявила в. 2022 г. снижение зарегистрированных случаев ТБ на 18% в период с 2019 по 2020 г. - с 7,1 до 5,8 млн случаев и увеличение смертности от ТБ на 20% в течение следующих 5 лет в результате пандемии COVID-19.

Целью исследования была оценка влияния пандемии COVID-19 на выявление, диагностику и развитие ТБ у детей.

Материал и методы. Было проведено ретроспективное исследование, включавшее анализ 610 случаев пациентов в возрасте от 0 до 18 лет, поступивших на лечение в Муниципальную Клиническую Больницу г. Кишинева в период с 2019 по 2023 годы.

Результаты. Туберкулез преобладал в возрастной группе от 0 до 9 лет. Диагноз ТБ внутригрудных лимфатических узлов установлен у 68% детей. Осложнения были более распространены в 2023 году.

Выводы. Во время пандемии COVID-19 возникли препятствия выявления ТБ.

Ключевые слова: туберкулез, COVID-19, дети, диагностика, пандемия.

Introducere.

Tuberculoza este o boală transmisibilă care reprezintă o problemă majoră de sănătate publică și o cauză prioritară a mortalității la nivel global. Până la pandemia cauzată de COVID-19, TB era principala cauză de deces provocat de un singur agent infecțios [8]. În rapoartele OMS din ultimii ani (2020 – 2023) care evaluează indicatorii epidemiologici ai TB poate fi menționat că la nivel global circa 10 milioane de persoane se îmbolnăvesc anual de TB, din 1 miliard de infectați cu *Mycobacterium tuberculosis*, inclusiv 1,2 milion sunt copii [13, 14, 15]. Incidența cazurilor de TB la copii constituie un indicator important al situației epidemiologice privind nivelul de control al TB în comunitate, deoarece la copii TB se dezvoltă în rezultatul primului contact cu sursa de infecție. Prin urmare, se conturează necesitatea de a acorda prioritate depistării cazurilor de TB pediatrică în abordările globale pentru a îmbunătăți diagnosticul, tratamentul și măsurile de control [1].

OMS raportează că TB pediatrică reprezintă aproximativ 11% din totalul cazurilor înregistrate la nivel global. A fost estimat că din 1,2 milioane copii care se îmbolnăvesc de TB în fiecare an, aproape jumătate dintre ei au vârsta sub 5 ani [13]. În acest context, datele colectate în cadrul global al programelor de control al TB au notificat 522.000 copii cu TB în anul 2019, lăsând un decalaj de aproximativ 680.000 copii cu TB (56%) care nu au fost diagnosticați sau nu au fost raportați. Cel mai mare decalaj în depistarea cazului de TB pediatrică a fost raportat la copiii din grupul de vârstă sub 5 ani (65%) [5]. Cauzele acestui decalaj includ provocările legate de următoarele: simptomatologia nespecifică în TB la copii, aspectele de recoltare a probelor patologice pentru confirmarea bacteriologică a TB, în special în cazul copiilor de vârstă fragedă (cu vârsta sub 5 ani), la care frecvent se constată lipsa sputei sau expectorația redusă și natura paucibacilară a bolii. OMS a estimat că în anul 2020 au existat 205.000 de decese la copiii cu vârsta sub 15 ani din cauza TB. Această cifră constituie 13,8% din toate decesele din cauza TB, sugerând o rată mai mare a mortalității în grupa de vârstă respectivă [7].

În anul 2020, pandemia prin COVID-19 a avut un impact negativ asupra depistării cazurilor de TB la copii față de anul 2019, cu o scădere de 24% pentru grupul de vârstă sub 15 ani și de 18% pentru copii cu vârsta între 15-19 ani, fiind presupusă și o creștere a mortalității din cauza accesului redus la serviciile medicale [6].

La 29 octombrie 2024 OMS a prezentat Raportul Global privind TB în anul 2024. Conform datelor declarate de OMS în acest raport devine clară situația

epidemiologică agravată în plan global și în RM inclusiv. Componentele cele mai semnificative ale acestui raport sunt declarate și atribuite către țintele Strategiei END-TB [10, 15].

Și în plan național TB rămâne una dintre problemele prioritare de sănătate publică. Conform datelor OMS, Republica Moldova (RM) se regăsește printre cele 30 țări ale lumii cu povară înaltă a TB Multidrog/Rifampicin-rezistente (TB MDR/RR) între anii 2021-2025 [1]. În acest context, RM se regăsește și printre cele 18 țări din regiunea europeană a OMS cu prioritate înaltă în controlul TB. Acest fapt indică spre necesitatea de implementare eficientă și îmbunătățire a măsurilor de control al TB în cadrul Programului Național de Răspuns la Tuberculoză pentru anii 2022 – 2025 [17]. Drept bază pentru aliniere este strategia OMS „End TB” pentru anii 2015-2035, care vizează o reducere cu 90% a cazurilor de îmbolnăvire de TB și cu 95% a cazurilor de deces din cauza TB [10]. Conform datelor statistice naționale (figura 1), în RM incidența globală a TB la copii pentru anul 2016 a fost 18,5 (143 cazuri) la 100 mii populație, pentru a. 2017 - 21,3 (164 cazuri), pentru a. 2018 - 15,9 (122 cazuri), pentru a. 2019 - 17,7 (136 cazuri), pentru a. 2020 - 9,1 (70 cazuri), pentru a. 2021-14,7 (113 cazuri), pentru a. 2022 - 18,6 (106 cazuri), pentru a. 2023 - 30,6 (185 cazuri). Scăderea bruscă a incidenței globale a cazurilor de TB în RM în anul 2020 a fost determinată inclusiv și de subdiagnosticarea TB la copii, din cauza impactului negativ al pandemiei COVID-19 asupra accesului la serviciile medicale [1]. Rata copiilor cu vârsta cuprinsă între 0-17 ani în rândul cazurilor noi de TB din totalul populației țării este anual de aproximativ 5,0%, în rândul recidivelor este cuprinsă între 0,5-1,0%. Totodată, multe studii de specialitate menționează că indicatorii epidemiologici ai TB la copii depind de vârstă și de prezența factorilor de risc. Cele mai afectate grupe de vârstă sunt: până la 5 ani, 11-14 ani, 25-44 de ani în țările cu o povară mare de TB și persoanele peste 65 de ani în țările cu o endemie controlată [13]. În cazul copiilor se cunoaște o specificitate etio-patogenetică în infectarea cu *Mycobacterium tuberculosis*, și respectiv o manifestare clinico-paraclinică diferită comparativ cu adulții. De asemenea, riscul de îmbolnăvire și evoluția bolii sunt determinate de complexitatea asocierii factorilor de risc [1,2,27]. Ca urmare, primoinfecția tuberculoasă evoluează în TB activă. Scăderea incidenței TB la copii este asociată, desigur, cu ameliorarea generală a situației epidemiologice a TB în țară. Însă scăderea bruscă a incidenței în aa. 2020-2022: anii pandemiei cauzată de COVID 19 și o majorare etichetată în anul pospandemic 2023 poate fi explicat prin depistare defectuasă a copiilor cu TB

din cauza pandemiei COVID-19 și impactul negativ al acesteia asupra organizării controlului TB [2,3,4].

Depistarea și diagnosticarea, tratamentul și managementul cazurilor de TB este reglementat de către Protocolul clinic național "TB la adult" (ediția VI, 2024) PCN – 123 în cazul adulților și Protocolul Clinic Național "TB la copil" (ediția VI, 2023) PCN – 55 în cazul copiilor. Elementele necesare stabilirii diagnosticului la copii sunt următoarele: contextul epidemiologic, manifestările clinice, testul cutanat la tuberculină (TST), examen imagistic, examen microbiologic (bacterioscopic, bacteriologic, molecular-genetic), analize de laborator și investigații suplimentare [1].

Modificările radiologice sugestive pentru TB la copii sunt limfadenopatiile hilare, mediastinale și/sau paratraheale, cu afectarea unui sau a unei grupe de ganglioni limfatici, cu localizare mai frecvent pe dreapta. Modificarile parenchimului pulmonar pot fi izolate sau pot însoți limfadenopatia mediastinală. În toate cazurile pentru evidențierea precoce a modificărilor este utilă examinarea prin Tomografia Computerizată cu Rezoluție Înaltă (HRCT) care este examinare de elecție pentru toată patologia cu localizare în mediastin [16]. În țările cu povară mai mică a TB frecvent sunt utilizate testele serologice - testele IGRA (Interferon Gamma Release Assay) cu două varietăți: QuantiFERON-TB TB Gold și T-SPOT TB. Principiul acestor teste este detectarea IFN- γ , produs de limfocitele T în rezultatul interacțiunii limfocitelor din serul sanguin cu antigenele (proteinele) *Mycobacterium tuberculosis* - ESAT-6 & CFP-10. Acești antigeni sunt absenți în tulpina vaccinală BCG și în majoritatea micobacteriilor netuberculoase [16].

TB și COVID-19 prezintă un „duet blestemat” și necesită o atenție imediată. TB ar trebui considerat un factor de risc pentru evoluție severă a COVID-19, iar pacienții cu TB ar trebui să fie prioritari pentru eforturile de prevenire a COVID-19, inclusiv pentru vaccinare.

Scopul studiului.

Evaluarea impactului pandemiei COVID-19 asupra depistării, diagnosticului și evoluției TB la copii.

Material si metode.

Pentru aprecierea evoluției TB la copii în condițiile pandemiei COVID-19 și cele postpandemice (a. 2023) au fost analizați indicatorii epidemiologici - incidența cazurilor de TB la copii cu vârstă între 0 și 18 ani prin analiza a 610 cazuri de TB diagnosticată la copiii internați pentru tratament în secția copii IMSP SCMF în perioada 2019-2023 (datele sunt prezentate în figura 1).

Rezultate.

În aa. 2019-2022 se înregistrează o evoluție ondulatorie a indicatorilor epidemiologici, cu o scădere evidentă în primul an – 2020 și totodată se constată o majorare semnificativă în anul 2023. Repartizarea copiilor după gen a demonstrat predominarea nesemnificativă a băieților diagnosticați cu TB atât în anii pandemiei COVID-19 cât și în a. 2023 – an după pandemie, fiind 358 (58,5%) băieți și fete 252 (41,5%). Examinând vârsta copiilor diagnosticați cu TB se stabilește că în toți anii studiului mai frecvent TB a fost diagnosticată în grupul de vârstă – 0-9 ani: în a. 2020 – 37 (53%) ; în a. 2021 – 68 (60,2%), în a. 2022 – 51 (48,1%) și în 2023 – 94 (50,8%) copii. Al doilea grup de vârstă a fost vârsta cuprinsă între 10 – 14 ani, fiind: în a. 2020 – 37 (53%); în a. 2021 –

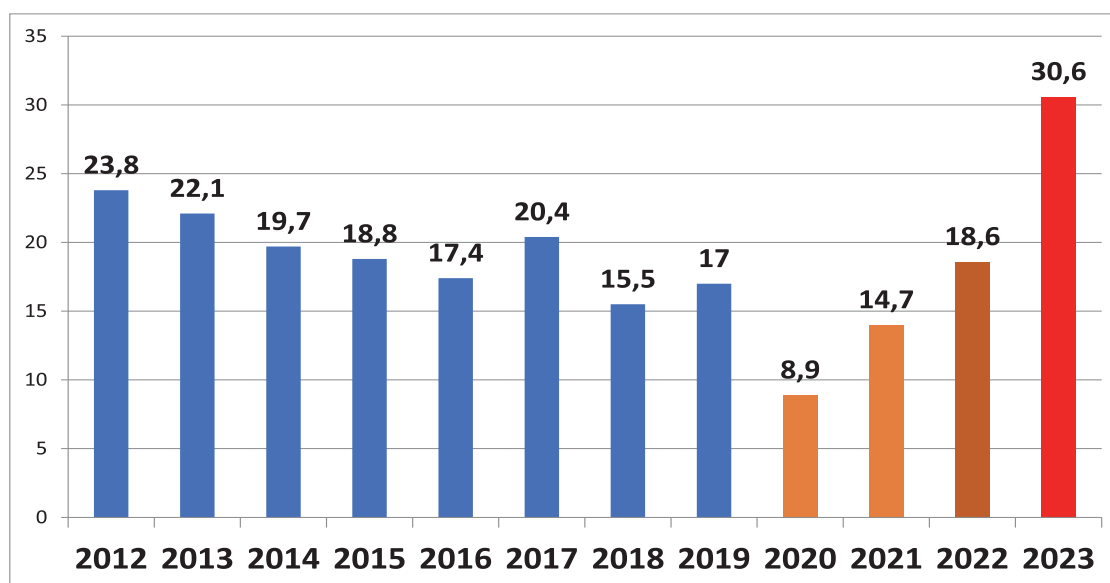


Figura 1. Incidența globală TB la copii, la 100 000 populație.

24 (21,2%), în a. 2022 – 32 (30,1%) și în 2023 – 59 (31,8%) copii. Mai rar diagnosticul de TB a fost în grupul de vîrstă 15 – 17 ani.

Analiza prezenței factorilor de risc în cazurile copiilor diagnosticați cu TB a constatat în 408 (67%) cazuri prezența a doi și mai mulți factori de risc. Din contact TB au fost majoritatea copiilorlor – 536 (88%), cu predominarea evidentă a contactului de familie – 364 (68%) și din focar de deces – 128 (24%) copii. Alt risc major stabilit la copiii incluși în studiu a fost cel social: familie incompletă, familie social dezadaptată, venit material mic – alimentație necalitativă și condiții de trai precare – 456 (75%) copii. Din familii de migranți au fost circa ¼ copii. Deasemenea este semnificativ și aceea că 19% din copii nu au fost imunizați cu vaccinul BCG (din diferite motive – refuz, născuți în alte țări, prezența contraindicațiilor). Au fost diagnosticați cu TB 3 copii cu statut HIV pozitiv, racordînd cu numărul total al copiilor stabiliți cu statut HIV pozitiv în această perioadă: 2020 – 24; 2021 – 26; 2022 – 22; 2023 – 12 copii. În toți anii a predominat calea activă de depistare, fiind – în 475 (78%) cazuri. Se atestă prezența semnelor clinice în marea majoritate – 585 (96%) cazuri. Starea generală la momentul diagnosticării TB a fost apreciată de gravitate medie în – 427 (70%), gravă – în 67 (11%) cazuri. Astfel starea generală nemodificată au avut o bună parte din copiii diagnosticați cu TB. Printre formele clinice de TB stabilite a predominat TB ganglionilor limfatici intratoracici – 353 (58%) copii, urmată de TB infiltrativă – 146 (24%) cazuri, Complex TB primar – 91 (15%) și alte forme clinice de TB – 3% cazuri. Test cutanat la tuberculină (TCT) pozitiv au avut 1/3 copii. Extinderea procesului a fost apreciată prin examinarea radiologică, fiind important de menționat că 98% copii au fost examinați anterior diagnosticului de TB prin HRCT. În anul postpandemic COVID-19 – a. 2023 se remarcă o frecvență mai mare a proceselor extinse – fiind înregistrate în 47 (26%) cazuri, comparativ cu anii precedenți: a. 2020 – 11 (16%) copii cu proces extins pulmonar, în a. 2021 – 20 (18%), în a. 2022 – 20 (19%) copii.

Deasemenea se urmărește o frecvență mai mare a diferitor complicații în anul 2023 – 70 (38%) cazuri, comparînd cu anii precedenți - a. 2020 – 13 (19%) copii aveau complicații ale TB, în a. 2021 – 24 (22%), în a. 2022 – 30 (29%) copii. Cea mai frecventă complicație a fost Pleurezia – 79 (13%) cazuri. Confirmarea microbiologică a etiologiei TB nu s-a deosebit esențial pe parcursul anilor studiați. Confirmarea microbiologică prin diferite metode a fost obținută la 207 (34%) copii. Deasemenea nu au fost remarcate deosebiri majore în cazurile copiilor diagnosticați

cu TB referitor la sensibilitatea micobacteriilor. Tratament pentru TB sensibilă a fost administrat în 84% cazuri, în restul cazurilor – medicamente pentru TB rezistentă, predominant – 97% pentru TB MDR. Reacții adverse ale tratamentului s-au înregistrat la 69 (17%) copii, cea mai frecventă fiind – hepatita toxică.

La 29 Octombrie recent este publicat Raportul Global al OMS privind TB pentru a. 2024. Conform acestui raport indicatorii epidemiologici acordăți la țintele Strategiei END-TB sunt destul de modești, cauză primordială fiind condițiile impuse de pandemia COVID-19 [15].

Discuții.

Incidența cazurilor de TB la copii reprezintă un indicator epidemiologic semnificativ în managementul și controlul acestei maladii în comunitate, constituind rezultatul primoinfecției cu *Mycobacterium tuberculosis*. Stratificarea copiilor primar depistați cu TB conform formelor clinice a demonstrat că TB pulmonară ocupă o poziție ”de frunte” în epidemiologie. Mai mult, forma clinică predominantă la copiii cu vîrsta cuprinsă între 0-10 ani a fost TB a ganglionilor limfatici intratoracici. Copiii din grupele de vîrstă mai mare și adolescenții cu vîrsta cuprinsă între 15 - 17 ani – TB pulmonară infiltrativă. Cel mai mare risc de infectare și îmbolnăvire rămîne a fi pentru copiii cu contact în familie și focare de infecție tuberculoasă bacilifere, de lungă durată. Cu atît mai mult acest lucru a fost valabil în timpul pandemiei COVID-19. S-a stabilit că pandemia COVID-19 și stigmatizarea asociată ei au condiționat defecte ale procesului de identificare a bolnavilor de TB, la întreruperea implementării măsurilor de control. Pandemia COVID-19 a condiționat monitorizarea anevoioasă în ambulator a copiilor din contact în focarele de TB. La nivel național, de rînd cu o scădere semnificativă a numărului de cazuri noi de TB în raport cu numărul estimat al acestora, a existat o creștere semnificativă a cazurilor de îmbolnăvire a copiilor din contact TB.

În viziunea modernă a activităților antituberculoase și a conceptului actualizat de protecție a sănătății copiilor, se observă inovații nu doar în furnizarea de îngrijiri medicale pacienților cu TB, dar a devenit o prioritate și identificarea de grupuri noi de copii pentru testare și tratamentul preventiv în legătură cu infecția tuberculoasă. Modelul actual de asigurare a unei vieți armonioase pentru copii prevede administrarea tratamentului preventiv prin modificarea schemelor în cazul TB rezistente la medicamente, precum și programe educaționale și sociale, inclusiv monitorizarea acoperirii anuale cu vaccin BCG a 98-99% nou-născuți și copiii din primul an de viață în cazurile cu contraindicații în perioada neonatală.

Problema diagnosticului TB pediatrie apare de obicei în două circumstanțe: copiii cu simptome respiratorii și cu manifestări imagistice persistente, ridicând suspiciunea de etiologie tuberculoasă și copiii din contact cu bolnavi contagioși de tuberculoză pulmonară [1]. Diagnosticul TB la copii este laborios din cauza dificultăților în obținerea specimenului necesar examenului bacteriologic, specificității scăzute a examenului radiologic, limitărilor TCT [16]. De obicei, diagnosticul de TB la copii este dificil, deoarece are un caracter paubacilifer, precum și datorită localizării procesului în principal în ganglionii limfatici intratoracici, în care radiologia tradițională nu este foarte informativă. Identificarea *Mycobacterium tuberculosis* în examenul bacteriologic reprezintă standardul de aur în diagnosticarea TB la copii. Totodată confirmarea etiologiei bolii în cazul copiilor nu depășește 10-15%, nu doar din cauza obstacolelor în colectarea probelor patologice dar și reeșind din predominarea formelor clinice paucibacilare la copii. Prin urmare, este probabil ca pandemia cauzată de COVID-19 să agraveze situația epidemiologică a TB, cel puțin în zonele cu TB endemică unde factorul socio-economic contribuie în mare măsură la prevalența TB.

Concluzii.

În perioada pandemiei COVID-19 a fost limitat accesul la examenarea profilactică a copiilor cu risc pentru TB, ceea ce a condus către o depistare defectuasă a bolii în acest grup de vîrstă. În anul postpandemic – 2023 a crescut incidența TB la copii din contul cazurilor care nu au fost diagnosticate în pandemie. Este important de accentuat rolul depistării și diagnosticului TB pediatrie în viitor – în contextul altor epidemii posibile.

Bibliografie.

1. Tuberculoza la copil. Protocol Clinic National. PCN-55. Chișinău, 2023. 217 p.
2. Migliori GB, Thong PM, Akkerman O, Alffenaar JW et al. *Worldwide Effects of Coronavirus Disease Pandemic on Tuberculosis Services*. January- April 2020. J Emerg Infect Dis. 2020 Nov;26(11):2709-2712. <https://doi.org/10.3201/eid2611.203163>.
3. Migliori GB, Thong PM, Alffenaar JW, Denholm Jet al. *Country-specific lockdown measures in response to the COVID-19 pandemic and its impact on tuberculosis control: a global study*. J Bras Pneumol. 2022;48(2): e20220087.
4. Migliori GB, Thong PM, Alffenaar JW, Denholm Jet al. *Global Tuberculosis Network. Gauging the impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis services: a global study*. Eur Respir J. 2021 Nov 11;58(5):2101786.
5. McQuaid CF, Vassall A, Cohen T, Fiekert K, White RG. *The impact of COVID-19 on TB: a review of the data*. Int J Tuberc Lung Dis. 2021 Jun 1;25(6):436-446.
6. Rodrigues I, Aguiar A, Migliori GB, Duarte R. *Impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis services*. Pulmonology. 2022 May-Jun;28(3):210-219.
7. Shah I, Gupta Y. *Role of molecular tests for diagnosis of tuberculosis in children*. Pediatric Oncall Journal. 2015;12(1)
8. Silva DR, Mello FCQ, D'Ambrosio L, Centis R, D'alcolmo MP, Migliori GB. *Tuberculosis and COVID-19, the new cursed duet: what differs between Brazil and Europe?* J Bras Pneumol. 2021 Apr 30;47(2):e20210044.
9. Systematic screening for active tuberculosis. Principles and recommendations. Geneva: World Health Organization; 2013 (WHO/HTM/TB/2013.04).
10. The End TB Strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. Geneva, Switzerland. <https://www.aidsdatahub.org/sites/default/files/resource/end-tb-strategy-2015.pdf>
11. Tadolini M, Codecasa LR, García-García JM, Blanc FX, Borisov S et. *Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases*. Eur Respir J. 2020 Jul 9;56(1):2001398.
12. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240002906>.
13. WHO consolidated guidelines on tuberculosis Module 2: Screening – Systematic screening for tuberculosis disease. Geneva: World Health Organization; 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240022676>
14. World Health Organization. Global tuberculosis report 2022: Geneva, Switzerland, 2021. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/340256>
15. World Health Organization. Global tuberculosis report 2023: Geneva, Switzerland, 2024. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024/>
16. Gupta U, Prakash A, Sachdeva S, Pangtey GS, Khosla A, Aggarwal R, et al. *COVID-19 and Tuberculosis: A Meeting of Two Pandemics!* J Assoc Physicians India. 2020;68(12):69-72.
17. Programul Național de Răspuns la Tuberculoză pentru anii 2022–2025. https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=130171&lang=ro

УДК.: 616.9:614.44.:616-002.5.:616.98:578.828.6]-084

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.12>

ИСХОДЫ И ПОСЛЕДСТВИЯ COVID-19 ПРИ КОМОРБИДНОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗА И ОППОРТУНИСТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ НА ПОЗДНИХ СТАДИЯХ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ С ИММУНОДЕФИЦИТОМ

¹Владимир МИШИН, др. мед. наук, профессор,

^{1,2}Анастасия МИШИНА, канд. мед. наук, доцент,

¹Дмитрий ЛЕЖНЕВ, др. мед. наук, профессор

¹ФГБОУ ВО «Российский университет медицины Минздрава России», Москва, Россия,

²ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. профессора Г.А.Захарьина Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

e-mail: mishin.vy@mail.ru

Резюме.

Изучены исходы и последствия COVID-19 при коморбидности туберкулеза, оппортунистических инфекций органов дыхания у 28 больных IVB стадией ВИЧ-инфекции, в фазе прогрессирования и при отсутствии АРВТ с в сравнении с 28 аналогичными пациентами без COVID-19. Установлено, что данная коморбидность характеризуется выраженным иммунодефицитом и генерализацией туберкулеза с множественными внелегочными поражениями. Это определяет сходство клинических проявлений и визуализацию КТ-изменений данной коморбидности, что затрудняет их различие ввиду одновременного наложения сразу нескольких патологий с однотипными клиничко-компьютерно-томографическими проявлениями. Через 1 год наблюдения у всех больных клинического излечения не установлено. Прогрессирование и летальный исход связаны с отсутствием приверженности к лечению, наркозависимостью, тяжелыми и генерализованным туберкулезом и развитием оппортунистических инфекций органов дыхания. Необходимы специальные микробиологические и молекулярно-генетические исследования диагностического материала из респираторной системы и других органов для назначения своевременного комплексного лечения и снижения летальности данного тяжелого контингента больных.

Ключевые слова: коморбидность, COVID-19, туберкулез, оппортунистические инфекции органов дыхания, ВИЧ-инфекция, иммунодефицит, микробиологическая диагностика, молекулярно-генетическая диагностика, иммунологическая диагностика, лучевая диагностика.

Resume. Outcomes and consequences of COVID-19 in comorbidity of tuberculosis and opportunistic respiratory infections in the late stages of HIV infection with immunodeficiency.

The outcomes and consequences of COVID-19 in comorbidity of tuberculosis, opportunistic respiratory infections in 28 patients with stage IVB HIV infection, in the progressive phase and in the absence of ART c were studied in comparison with 28 similar patients without COVID-19. It was found that this comorbidity is characterized by severe immunodeficiency and generalization of tuberculosis with multiple extrapulmonary lesions. This determines the similarity of clinical manifestations and visualization of CT changes in this comorbidity, which makes it difficult to distinguish them due to the simultaneous layering of several pathologies with the same type of clinical and computed tomographic manifestations. After 1 year of follow-up, no clinical cure was established in all patients. Progression and death are associated with a lack of adherence to treatment, drug addiction, severe and generalized tuberculosis, and the development of opportunistic respiratory infections. Special microbiological and molecular genetic studies of diagnostic material from the respiratory system and other organs are needed to prescribe timely comprehensive treatment and reduce the mortality of this severe contingent of patients.

Keywords: comorbidity, COVID-19, tuberculosis, opportunistic respiratory infections, HIV infection, immunodeficiency, microbiological diagnostics, molecular genetic diagnostics, immunological diagnostics, radiation diagnostics.

Rezumat. Rezultatele și consecințele COVID-19 în comorbiditatea tuberculozei și a infecțiilor respiratorii oportuniste în stadiile târzii ale infecției cu HIV cu imunodeficiență

Am studiat rezultatele și consecințele COVID-19 în comorbiditatea tuberculozei și infecțiilor respiratorii oportuniste la 28 de pacienți cu infecție HIV în stadiul IVB, în faza de progresie și în absența TARV, în comparație cu 28 de pacienți similari fără COVID-19. S-a stabilit, că această comorbiditate se caracterizează prin imunodeficiență severă și tuberculozei generalizată cu multiple leziuni extrapulmonare. Acest lucru determină asemănarea manifestărilor clinice și vizualizarea modificărilor la tomografie computerizată în această comorbiditate, ceea ce face dificilă distingerea acestora din cauza

stratificării simultane a mai multor patologii cu același tip de manifestări clinice și tomografice computerizate. După 1 an de observație, vindecarea clinică nu a fost stabilită la toți pacienții. Progresia și decesul sunt asociate cu lipsa aderenței la tratament, dependența de droguri, tuberculoza severă și generalizată și dezvoltarea infecțiilor respiratorii oportuniste. Sunt necesare studii microbiologice și genetice moleculare speciale ale materialului de diagnostic din sistemul respirator și din alte organe pentru a prescrie un tratament cuprinzător în timp util și pentru a reduce mortalitatea acestui grup sever de pacienți.

Cuvinte cheie: comorbiditate, COVID-19, tuberculoză, infecții respiratorii oportuniste, infecție HIV, imunodeficiență, diagnostic microbiologic, diagnostic molecular genetic, diagnostic imunologic și imagistic.

Введение.

Коморбидность туберкулеза и ВИЧ-инфекции является классической моделью одновременного развития нескольких патологий, где по мере развития иммунодефицита (ИД) присоединяются оппортунистические инфекции органов дыхания (ОИОД), что сопровождается высокой летальностью [1].

В настоящее время, в иностранных и отечественных публикациях, имеются многочисленные публикации, освещающие особенности клиники, диагностики и лечения у больных с коморбидностью ВИЧ-инфекции и COVID-19 [2-12] или туберкулеза и COVID-19 [13, 14-23], где представлены данные о особенностях клинко-рентгенологических проявлений сочетанной патологии и влияния COVID-19 на клинические проявления и течение ВИЧ-инфекции или туберкулеза.

COVID-19 создал определенные проблемы у больных с коморбидностью туберкулеза и ВИЧ-инфекцией, особенно на поздних стадиях с ИД, ОИОД и COVID-19 в плане диагностики, оценки клинко-рентгенологических проявлений, своевременного адекватного этиологического лечения и противоэпидемических мероприятий. Ведение данной категории пациентов требует новых знаний по особенностям клинко-рентгенологических проявлений, диагностики, комплексного лечения и последствий коморбидного заболевания, а также мер индивидуальной и коллективной защиты, при этом подобные публикации совершенно не представлены в отечественной и зарубежной литературе.

Цель исследования.

Изучить исходы и последствия COVID-19 при коморбидности туберкулеза, ОИОД у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом.

Материалы и методы.

Представлены материалы проспективного когортного исследования и динамического однолетнего наблюдения у 58 больных, которые были разделены на 1-ю (основную) и 2-ю группу

(сравнения). 1-ю группу составили 29 пациентов с коморбидностью туберкулеза органов дыхания (ТОД), с выделением микобактерий туберкулеза (МБТ), ОИОД и COVID-19, 4В стадией ВИЧ-инфекции в фазе прогрессирования и при отсутствии АРВТ в возрасте 26-56 лет, мужчин было 19 (65,5±8,8%) и женщин – 10 (34,5±8,8%). Во 2-ю группу вошли 29 аналогичных больных, отобранные по принципу «копия-пара» и полностью идентичные к больным 1-й группы с практически сходными возрастными, гендерными, социальными и клинко-лабораторными параметрами, но без COVID-19.

Для этиологической диагностики COVID-19 и КВП применялась амплификация РНК SARS-CoV-2 с обратной транскрипцией и флуоресцентной детекцией методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени материала из респираторного тракта (мазки из носоглотки и ротоглотки, мокрота и эндотрахеальный аспират) [23].

Культура МБТ у больных была получена из диагностического материала респираторного тракта (мокрота, бронхоальвеолярный лаваж, биопсийный материал, полученный при бронхоскопии и пункциях внутригрудных лимфатических узлов) и других органов (кровь, моча, кал и пункциях периферических лимфатических узлов) при посеве на плотную среду Левенштейна-Йенсена и в автоматизированной системе BACTEC MGIT 960 [24, 25].

Для выявления возбудителей ОИОД, таких как микобактериоз легких, вызываемый *Mycobacterium nontuberculosis*, бактериальной пневмонией – *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), атипичной пневмонией – *Legionella pneumophila* (*L. pneumophila*), *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) и *Chlamydia pneumoniae* (*C. pneumoniae*), кандидозной пневмонией – *Candida albicans* (*C. albicans*) и вирусной пневмонией – *Herpesvirus Simplex* 1 типа или *Cytomegalovirus Human* применялись microbiологические и иммунологические методы и полимеразная

цепная реакция (ПЦР) диагностического материала из респираторного тракта, полученного при бронхоальвеолярном лаваже и бронхоскопии [26, 27].

Всем пациентам проводилось комплексное клиническое, лабораторное, иммунологическое (определение количества CD4+ лимфоцитов методом проточной цитофлюориметрии и вирусной нагрузки по количеству копий РНК ВИЧ в периферической крови) и лучевые исследования, включавшие компьютерную томографию органов грудной клетки (КТ ОГК), магниторезонансную томографию (МРТ) и ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Microsoft Office Excel 2019 с вычислением среднего показателя в группе и стандартной ошибки среднего, доверительного интервала (CI).

Результаты и обсуждение.

У всех 58 больных 1-й и 2-й группы ВИЧ-инфекция была первым заболеванием, и на момент диагностики у 42 (72,4±5,9%) пациентов установлен парентеральный путь заражения и у 16 (27,6±5,9%) – половой. Все они состояли на учете СПИД-центра, который практически не посещали ввиду социальной дезадаптации и отсутствия приверженности к обследованию и лечению и практически АРВТ не получали, не работали и не имели семьи. Все пациенты страдали наркозависимостью, употребляли алкогольные напитки и курили табачные изделия. У всех больных диагностированы сопутствующие заболевания: вирусный гепатит В или С и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – у 39 (67,2±6,2%).

ТОД у 58 больных был выявлен через 6-9 лет, от момента диагностики ВИЧ-инфекции, при обращении с симптомами острого воспалительного респираторного заболевания в лечебные учреждения первичной медико-санитарной помощи и подтвержден при комплексном обследовании в противотуберкулезном диспансере (ПТД), где в диагностическом материале респираторного тракта были обнаружены МБТ. При этом социальный статус пациентов практически не изменился, они продолжали оставаться наркозависимыми, болели вирусным гепатитом В или С, но количество больных ХОБЛ возросло до 89,6±4,0% случаев (у 52 человек).

Больные были госпитализированы в туберкулезную больницу в специализированное отделение для больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, где в приемном отделении у 29

пациентов 1-й группы был диагностирован COVID-19, они были изолированы в наблюдательное отделение «красную зону». 29 больных 2-й группы, у которых не был диагностирован COVID-19, госпитализированы в отделение больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией.

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

Как следует из таб. 1 в наблюдаемых группах количество CD4+ лимфоцитов в 1 мкл крови практически не различалось. В 1-й группе количество CD4+ лимфоцитов было в диапазоне 50-30 кл./мкл крови было у 10,3% больных, 29-20 – у 31,0%, 19-10 – у 34,5% и менее 9 – у 25,9%, а во 2-й группе, соответственно: у 13,8%, у 34,5%, у 31,0% и у 20,7 (p>0,05). Среднее количество CD4+ лимфоцитов в 1 мкл крови также было одинаковым и составляло у больных 1-й группы 24,1±0,64 и кл./мкл крови, а во 2-й группе – 29,7±0,54 (p>0,05). При этом вирусная нагрузка у больных в обеих наблюдаемых группах была более 500 000 РНК ВИЧ копий/мл крови.

Таким образом, больные при коморбидности COVID-19 туберкулеза, ОИОД страдали 4В стадией ВИЧ-инфекции в фазе прогрессирования и при отсутствии АРВТ по количеству CD4+ лимфоцитов в 1 мкл и вирусной нагрузки в крови не отличается от пациентов без COVID-19, что определяет однотипность низкого иммунного ответа, сходство клинико-рентгенологических проявлений и высокой частотой риска развития ОИОД.

У больных 1-й и 2-й группы ТОД сочетался с генерализацией туберкулеза с множественными внелегочными специфическими поражениями, подтвержденными выделением МБТ в диагностическом материале из различных органов.

Диагноз ОИОД и частота их возбудителей у больных в наблюдаемых группах представлено в таб. 2.

Как показано в таб. 2 бактериальная пневмония, вызванная *S. pneumoniae* была диагностирована в 1-й группе у 34,5%, а во 2-й – у 27,6%, вызванная *H. influenzae*, соответственно: в 24,1% и в 20,6% и, вызванная *S. aureus*, соответственно: – в 13,8% и в 17,2% (p>0,05) и атипичная пневмония, вызванная *L. pneumophila*, соответственно: в 20,6% и в 17,2% (p>0,05), вызванная *M. pneumoniae*, соответственно: в 17,2% и в 13,8% (p>0,05), вызванная *C. pneumoniae*, соответственно: 13,8% и 17,8% (p>0,05). Пневмоцистная пневмония,

Таблица 1

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

Количество CD4+ лимфоцитов в 1 мкл крови		1-я группа (n= 29)	2-я группа (n = 29)	p
50-30	Абс. %	3 10,3±5,6	4 13,8±6,4	>0,05
29-20	Абс. %	9 31,0±8,5	10 34,5±8,8	>0,05
19-10	Абс. %	10 34,5±8,8	9 31,0±8,5	>0,05
<9	Абс. %	7 24,1±7,9	6 20,7±7,5	>0,05

Таблица 2

Распределение больных в наблюдаемых группах по диагнозу ОБОД и их возбудителей (M±m)

Диагноз ОИЛ	Возбудитель ОИЛ		1-я группа (n= 29)	2-я группа (n= 29)	p
Бактериальная пневмония	<i>S. pneumoniae</i>	Абс. %	10 34,5±8,8	8 27,6±8,2	>0,05
	<i>H. influenzae</i>	Абс. %	7 24,1±7,9	6 20,6±7,5	>0,05
	<i>S. aureus</i>	Абс. %	4 13,8±6,4	5 17,2±8,5	>0,05
Атипичная пневмония	<i>L. pneumophila</i>	Абс. %	6 20,6±7,5	5 17,2±8,5	>0,05
	<i>M. pneumoniae</i>	Абс. %	5 17,2±8,5	4 13,8±6,4	>0,05
	<i>C. pneumoniae</i>	Абс. %	4 13,8±6,4	5 17,2±8,5	>0,05
Пневмоцистная пневмония	<i>P. jiroveci</i>	Абс. %	7 24,1±7,9	6 20,6±7,5	>0,05
Кандидозная пневмония	<i>C. albicans</i>	Абс. %	9 31,0±8,5	11 34,5±9,0	>0,05
Вирусная пневмония	<i>Herpes virus Simplex 1 muna</i>	Абс. %	8 27,6±8,3	7 24,1±7,9	>0,05
	<i>Cytomegalovirus hominis</i>	Абс. %	6 20,6±7,5	5 17,2±8,5	>0,05
Микобактериоз легких	<i>M. aviumcomplex</i>	Абс. %	9 31,0±8,5	8 27,6±8,2	>0,05

вызванная *P. jiroveci* была диагностирована в 1-й группе у 24,1% больных, а во 2-й – у 20,6% ($p>0,05$), кандидозная пневмония, соответственно: у 31,0% и у 34,5% ($p>0,05$), вирусная пневмония, вызванная *Herpes virus simplex 1 muna*, соответственно: у 26,7% и у 24,1% ($p>0,05$) и *Cytomegalovirus hominis*, соответственно: у 20,6% и 17,2% ($p>0,05$) и микобактериоз легких, вызванный *M. aviumcomplex*, соответственно у 31,0% и 27,6% ($p>0,05$). При этом сочетание двух ОИЛ было у 12 больных 1-й группы и 11 – 2-й, а сочетание трех, соответственно: у 3 и 4.

Клиническая картина болезни у больных 1-й и 2-й группы практически не различалась и характеризовалась выраженным синдромом интоксикации, воспалительными изменениями

респираторной системы с потерей массы тела, адинамией, головной болью, миалгией, невropатией, энцефалопатией, сердцебиением, бледностью кожных покровов, лихорадкой, ознобом и показателями воспаления в лабораторных анализах, характерных для септического состояния. Это сочеталось также с симптомами поражения других органов и систем.

Следует отметить, что у пациентов 1-й группы, кашель был более выражен, мокрота имела слизисто-гнойный характер с кровохарканьем, был бронхоспазм и нарастающая легочно-сердечная недостаточность, а в ряде случаев, отмечались кожные высыпания, аносмия, дисгевзия и нейросенсорная потеря слуха, гипоксемия, ДВС-синдром, тромбозы и тромбоземболии, а в ряде

случаев синдром Гийена-Барре. Однако, подобные клинические проявления с различной частотой встречались и у пациентов без COVID-19, что в значительной степени обусловлено выраженным ИД и развитием ОИОД.

На КТ ОГК у больных в наблюдаемых группах визуализируется комплекс одновременного сочетания четырех патологических синдромов: диссеминации, патологии плевры, усиления легочного рисунка и аденопатии. *Синдром диссеминации*, представленный очагами различных размеров (от мелких до крупных) и интенсивности (от низкой до высокой) тенденцией к слиянию и образованию инфильтратов неомогенного характера с деструкцией легочной ткани и бронхогенным обсеменением. Синдром поражения плевры был и проявлялся уплотнением междолевой и париетальной плевры, а более чем у половины пациентов с развитием экссудативного плеврита или эмпиемы плевры. *Синдром усиления и деформации легочного рисунка*, который имел «сетчатый» характер, вследствие развития интерстициальной пневмонии при лимфогематогенной диссеминации с диффузным понижением прозрачности легочной ткани, развитием кистозно-дистрофических изменений и участками консолидации по типу «матового стекла». *Синдром аденопатии* представлен двусторонним увеличением внутригрудных лимфатических узлов с инфильтративными изменениями по периферии.

В этих случаях, не последнюю роль, играло наложение одновременно нескольких патологий и изменений, развивающихся на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом, в том числе связанных непосредственно с самой ВИЧ-инфекцией в виде лимфоидной интерстициальной пневмонии и неспецифической интерстициальной пневмонией, дающих на КТ ОГК синдром «матового стекла», первичной легочной гипертензией и высокой частотой ХОБЛ ведущей к развитию эмфиземы и кистозно-дистрофических изменений и при этом не исключается развитие подобных изменений, связанных с проявлениями COVID-19 и отдельных ОИОД.

При этом площадь поражения легких у больных 1-й и 2-й группы составляла 80-100% и была практически сопоставимой. Дифференцировать данные изменения на КТ ОГК по конкретным патологиям не представляется было возможным в виду сходства КТ-признаков, при этом диагностика возможна только при микробиологическом, вирусологическом и молекулярно-генетическом установлении

этиологии возбудителей туберкулеза, ОИОД, COVID-19 и ВИЧ-инфекции.

При комплексном лечении через 1 год наблюдения за когортой больных в наблюдаемых группах, клинического излечения не установлено. У больных 1-й группы с коморбидностью туберкулеза, ОИОД и COVID-19 с IVB стадией ВИЧ-инфекции с ИД, в фазе прогрессирования при применении АРВТ значительное улучшение наступило в $24,1 \pm 7,9\%$ случаев (у 7 больных) и у пациентов 2-й группы без COVID-19 – $20,7 \pm 7,5\%$ (у 6 больных) ($p > 0,05$), прогрессирование отмечалось, соответственно: в $31,0 \pm 8,5$ (у 10) и в $41,4 \pm 9,1$ (у 12) ($p > 0,05$) и летальный исход, соответственно: в $41,3 \pm 9,1$ (у 12) и в $37,9 \pm 9,0$ (у 11) ($p > 0,05$). Прогрессирование и летальный исход связаны с отсутствием приверженности к лечению, наркозависимостью, тяжелыми и генерализованным туберкулезом и прогрессировании ОИОД.

Заключение.

Коморбидность COVID-19, туберкулеза, ОИОД и, а также без COVID-19, с 4В стадией ВИЧ-инфекции с ИД, в фазе прогрессирования и при отсутствии АРВТ диагностируется через 6-9 лет после установления ВИЧ-инфекции в репродуктивном и продуктивном возрасте, не работающих, не имеющих семьи, страдающих наркозависимостью, употребляющих алкогольные напитки и курившие табачные изделия, с сопутствующим вирусным гепатитом В или С и ХОБЛ. У этих пациентов заболевание характеризуется выраженным ИД (количеством CD4+ лимфоцитов менее 50 клеток в 1 мкл крови и со средним показателем не превышающем 30 кл./мкл крови), генерализацией туберкулеза с внелегочными поражениями и наличием ОИОД, вызванных *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, *L. pneumophila*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *C. albicans*, *P. jiroveci*, *M. nontuberculosis* (avium complex), *Herpes simplex virus* 1 типа, *Cytomegalovirus hominis*.

Клиническая картина у всех больных, характеризующаяся синдромом интоксикации, общими воспалительными и респираторными проявлениями, что практически одинакова и неспецифична при наличии и отсутствии COVID-19. При рентгенологическом и КТ ОГК клетки визуализируется синдром диссеминации, ограниченных затемнений, аденопатии и патологии легочного рисунка, связанные с наложением нескольких болезней, в том числе и непосредственно ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях с иммунодефицитом.

Дифференцировать данные болезни по клиническим и лучевым методам исследования не представляется возможным, т.к. у пациентов с наличием и отсутствием COVID-19 при туберкулезе на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом в иммунологических и клинико-рентгенологических проявлениях и в исходах коморбидного заболевания не установлено, а проблема должна включать психологическое влияние на этот контингент больных для приверженности к лечению, которые являются источниками данных инфекций

Это требует в обязательном порядке организовать активное обследование больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, особенно на поздних ее стадиях и при отсутствии АРВТ, для установления диагноза COVID-19, ОИОД, а возможно и других вирусных респираторных заболеваний, в кабинетах противотуберкулезной помощи ВИЧ-инфицированным в ПТД.

Библиография.

1. Шульгина М.В., Нарвская О.В., Мокроусов И.И., Васильева И.А. *Патогенные и условно-патогенные микобактерии*. М.: НБЮ-ТЕРРА. 2018. 104 с.
2. Gervasoni C, Meraviglia P, Riva A, Giacomelli A, Oreni L, Minisci D, Atzori C, Ridolfo A, Cattaneo D. *Clinical features and outcomes of HIV patients with coronavirus disease 2019*. Clin Infect Dis. 2020, May 14; pii: ciae 579.
3. Hopkins J. *COVID-19 in patients with HIV: clinical case series*. Lancet HIV. 2020, Apr.; 15:(1-9).
4. Jiang H, Zhou Y, Tang W. *Maintaining HIV care during the COVID-19 pandemic*. Lancet HIV. 2020, May; 7(5). P. 308-309.
5. Cabello A, Zamarroa B, Nistal S, Victor V, Hernández J, Prieto-Pérez L, Carrillo I, Álvarez B, Fernández-Robles R, Hernández-Segura M, Becares J, Benito JM, Rallón N, Téllez R, Castaño AL, Herrero A, Górgolas M. *COVID-19 in people living with HIV: A multicenter case-series study*. International Journal of Infectious Diseases. September, 2021; 102; 310-315.
6. Hoffmann C., Casado J.L., Härter G., Vizcarra P., Moreno A., Cattaneo D., Meraviglia P., Christoph D., Schabaz F., Grunwald S., Gervasoni C. *Immune deficiency is a risk factor for severe COVID-19 in people living with HIV*. HIV Medicine., 2021, May; 22(5):372-378.
7. Гаус А.А., Климова Н.В. *Рентгеноморфологические особенности течения COVID-19 и ВИЧ-инфекции. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2021. Т. 13. № 2. С 77-84.
8. Кравченко А.В., Куимова У.А., Канестри В.Г., Голиусова М.Д., Кулабухова Е.И. *Клиническое течение и подходы к терапии больных сочетанной инфекцией (ВИЧ-инфекция и COVID-19)*. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2021. № 4 С. 20-24.
9. Мазус А.И., Нагибина М.В., Бессараб Т.П., Цыганова Е.В., Литвинова Н.Г., Белова Е.Г., Набиуллина Д.Р., Кесаева М.Ю. *COVID-19/ВИЧ коинфекция: характеристика пациентов Московского мегаполиса*. Терапия. 2021. № 4. С. 18-24.
10. Еремушкина Я.М., Кускова Т.К., Филиппов П.Г., Потекаева С.А., Огиенко О.Л. Особенности течения сочетанной инфекции COVID-19 и ВИЧ. Врач. 2022. Т. 33. № 5. С. 18-23.
11. Долгова Н.Н., Рындич А.А., Суладзе А.Г., Твердохлебова Т.И., Матузкова А.Н., Болатчиев К.Х., Черниговцев Л.Ф. *Некоторые клинические и эпидемиологические аспекты COVID-19 у людей, живущих с ВИЧ*. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2022. Т. 11. № 1. с. 41-46
12. Капустин Д.В., Краснова Е.И., Хохлова Н.И., Шишкова О.М., Ульянова Я.С., Тырышкин А.И. *Течение COVID-19 у больных с ВИЧ-инфекцией и морфологические изменения в легких при сочетанном поражении SARS-CoV-2 и вторичными инфекциями*. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2022. Т. 14, № 1. С. 107–114.
13. Цыбикова Э.Б. *Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в России в период до и во время эпидемии COVID-19*. ВИЧ и иммуносупрессии. 2022. Т. 14. № 4. С. 30-35.
14. *Временные методические рекомендации по оказанию противотуберкулезной помощи в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)*. Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров». 2020. 46 с.
15. Khurana AK, Aggarwal D. *The (in) significance of TB and COVID-19 co-infection*. Eur Respir J., 2020; 56(2):200-205.
16. Азовцева О.В., Грицюк А.В., Гемаева М.Д., Карпов А.В., Архипов Г.С. *ВИЧ-инфекция и туберкулез как наиболее сложный вариант коморбидности*. Вестник Новгородского государственного университета. 2020. Т. 117. № 1. С. 79-84.
17. 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.
18. Mousquer GT, Peres A, Fiegenbaum M. *Pathology of TB/COVID-19 Co-Infection: The phantom menace*. Tuberculosis (Edinb), 2020; 126(17):102-120.
19. 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.
20. Старшинова, А.А. Довгалюк И.Ф. *Туберкулез в структуре коморбидной патологии у больных COVID-19*. Тихоокеанский журнал. 2021. № 1. С. 1609–1175.

21. Кульчавеня Е.В. *Внелегочный туберкулез во время пандемии COVID-19: особенности выявления и течения*. Consilium Medicum. 2021/ Т. 23. № 7. С. 585–589.
22. Альжанов Р. С., Пятибратова А. В., Краснов Д. В., Капустин Д. В., Ануфриев С. В. *Клинико-лабораторные особенности COVID-19 у пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекция + туберкулез. Туберкулез и болезни лёгких*. 2022. Т. 100. № 4. С.14-21.
23. Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А. *Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020-2021. Туберкулез и болезни легких*. 2022. Т. 100, №. 3. С. 6–12.
24. *Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Профилактика диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (09.12.2022)*. 259 с.
25. *Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией*. М.–Тверь: Триада, 2014. 56 с.
26. *Клинические рекомендации. Туберкулез у взрослых. Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров». Национальная ассоциация некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»*. 2022. 151 с.
27. *Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция у взрослых. Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции Национальная вирусологическая ассоциация*. / Утверждены Минздравом РФ. 2020.

C.Z.U.: [616.98:616-036.21] / 578.834.1

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.13>

ASPECTE CLINICO-EVOLUTIVE ȘI DE TRATAMENT A PACIENȚILOR CU COVID-19 INTERNAȚI ÎN UNITATEA DE TERAPIE INTENSIVĂ

Natalia CERNEI, asist. univer., doctorandă

IMSP Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: nataliacernei@gmail.com

Rezumat.

Scop. Evidențierea particularităților parametrilor clinici, de laborator și rezultatele tratamentului a pacienților critici cu COVID-19 din Unitatea de Terapie Intensivă.

Material și metode. Au fost evaluați 100 de pacienți cu COVID-19 internați în unitatea de terapie intensivă COVID-19 a Institutului de Medicină Urgentă.

Rezultate. Hipertensiunea arterială, diabetul zaharat și obezitatea au fost cele mai frecvente comorbidități depistate. Frecvența aplicării oxigenoterapiei a constituit 74,0% din pacienți, a ventilația non-invazivă- 73,0% iar frecvența ventilația mecanică invazivă- 30,0%.

Concluzii. Tratamentul aplicat a dus la: reducerea nivelurilor Proteinei C reactive, hemoglobinei și albuminei și la creștere semnificativă a D-Dimerilor, leucocitelor, trombocitelor, VSH și ALAT.

Cuvinte-cheie: COVID-19, SARS-CoV-2, scor Brixia, D-dimeri, ARDS.

Summary. Clinical-evolutionary and treatment aspects of patients with COVID-19 admitted in the intensive therapy unit.

Aim. Emphasising the particularities of clinical, laboratory parameters, and the treatment results of critical patients with COVID-19 in the Intensive Care Unit.

Material and methods. Totally 100 patients with COVID-19 admitted to the Intensive Care Unit of the Institute of Emergency Medicine

Results. The most common comorbidities were hypertension, diabetes mellitus and obesity. The frequency of application of Oxygen therapy was 74.0% of patients; of non-invasive ventilation was 73.0% while frequency of invasive mechanical ventilation was 30.0% of patients.

Conclusions. The treatment protocols led to a significant reduction in CRP, hemoglobin and albumin levels and statistically increase of D-dimer, leukocyte, platelet, ESR, and ALT levels.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, Brixia score, D-dimers, ARDS.

Резюме. Клинико-эволюционные и лечебные аспекты пациентов с COVID-19 госпитализированных в отделении интенсивной терапии.

Цель. Оценка особенностей клинико-лабораторных показателей, а также результатов лечения критические пациентов с COVID-19 в отделении интенсивной терапии.

Материал и методы. Были обследованы 100 пациентов с COVID-19, поступивших в отделение интенсивной терапии Института неотложной медицины.

Результаты. Наиболее часто встречались следующие сопутствующие заболевания: гипертония, сахарный диабет и ожирение. Частота применения оксигенотерапии была в 74,0% пациентов; неинвазивная вентиляция легких в 73,0% случаев, тогда как частота применения инвазивная искусственная вентиляция легких потребовалась в 30,0%.

Выводы. Соблюдение протоколов лечения привело к снижению показателей уровня СРБ, гемоглобина и альбумина и увеличение уровнях D-димера, лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ и АЛТ.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, показатель Брикса, D-димеры, ОРДС.

Introducere.

Pandemia COVID-19 a declanșat o criză globală fără precedent în sistemele de sănătate din întreaga lume. Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății, COVID-19 a provocat până la sfârșitul anului 2023 peste 6,9 milioane de decese. Managementul

acestor pacienți a devenit o provocare majoră pentru sistemele de sănătate, în special datorită necesității de tratament intensiv și ventilație mecanică. [1, 2].

Potrivit studiilor, aproximativ 5% dintre pacienții infectați dezvoltă forme critice ale bolii, necesitând internare în Unitatea de Terapie Intensivă (UTI).

Mortalitatea acestor pacienți variază între 30% și 50%, iar la pacienții cu sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS) sever, mortalitatea poate depăși 60%. [3, 4].

Cazurile ușoare și moderate includ majoritatea pacienților afectați (81%), cazurile severe – 14% și cazurile critice – 5% din toate persoanele infectate. Până la 30% dintre pacienți necesită spitalizare, iar circa 17-20% dintre aceștia sunt internați în UTI. [5, 6].

Astfel, **scopul studiului** efectuat a fost descrierea particularităților clinice și paraclinice cât și rezultatele tratamentului aplicat pacienților confirmați cu COVID-19 și internați în UTI COVID-19 a Institutului de Medicină Urgentă (IMU).

Material și metode.

Studiul curent a fost efectuat la Catedra Anesteziologie și Terapie Intensivă Nr. 1 „Valeriu Ghereg” a Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”.

Pentru a estima aspectele clinico-evolutive și efectele tratamentului am efectuat un studiu clinic pilot prospectiv randomizat. Obiectul de studiu îl reprezintă pacienții în vârstă de 18 ani și peste cu COVID-19 internați în UTI COVID-19 a IMU în perioada iulie 2020 - februarie 2021. Eșantionul de studiu a inclus 100 de pacienți consecutivi.

Pentru o mai bună acuratețe a cercetării, au fost respectate o serie de criterii de includere și excludere, studiul fiind centrat pe un grup concret reprezentativ.

Criteriile de includere în studiu: pacienți cu COVID-19, pentru ARN-ul viral SARS-CoV-2, efectuată pe exsudatul nazofaringian (tehnică de biologie moleculară); pacienți cu COVID-19 cu vârsta ≥ 18 ani; pacienți cu COVID-19 cu indicele de oxigenare ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ușor ($>200 \leq 300$ mmHg) și SpO_2 88-96%; pacienți cu COVID-19 cu pneumonie confirmată radiologic și scorul Brixia în limitele 6-10 puncte; pacienții care au citit și semnat acordul informat al studiului.

Criteriile de excludere din studiu: pacienți cu vârsta sub 18 ani; pacienți cu sindrom de insuficiență organică multiplă; pacienți tratați cu remedii imunosupresoare; pacienți aflați pe ventilație invazivă mecanică la momentul înrolării în studiu; refuzul pacientului de participare în studiu. Toți pacienții incluși în studiu au fost examinați prin următoarele metode de cercetare.

Metode clinice. S-au studiat: indicatorii clinici, biochimici, imagistici, rata de ventilație mecanică invazivă, non-invazivă, rata de mortalitate, durata de spitalizare.

Metode de tratament. Tratamentul standard aplicat pacienților infectați cu virusul SARS-CoV-2 din UTI

s-a efectuat conform prevederilor Protocolului Clinic Național Provizoriu ediția III și ediția IV [8, 9] și Ghidului practic a managementului complicațiilor severe cauzate de infecția provocată de coronavirus (COVID-19) [10].

Metode biochimice. Au fost efectuate testări hematologice (hemoleucograma completă, numărul de limfocite, numărul de neutrofile, raportul neutrofile leucocite – RNL, numărul de trombocite) și biochimice (procalcitonina – PCT, proteina C reactivă – PCR, creatinina, ureea, sodiul, potasiul, bilirubina totală, aspartataminotransferaza, creatin-fosfokinaza, fibrinogenul și D-dimerii) la analizatorul biochimic automat HumaStar 300SR mindray BS-240Pro în Laboratorul Biochimie al IMU [12].

D-dimerii au fost determinați prin testul de imunofluorescență în unități echivalente cu fibrinogenul ($\mu\text{g/ml}$) [9].

Am utilizat următoarele valori ale testelor biochimice pentru nivelul normal: D-dimerii $<0,5$ mg/mL, PCR – 0,8-3,0 mg/L, PCT – $<0,5$ ng/mL, leucocitele – $4 \cdot 10^9/\text{L}$. Limfocitopenia -limfocite <1500 de celule pe milimetru cub de sânge. Trombocitopenia -trombocite <150.000 de celule pe milimetru cub de sânge [4].

Examenul radiologic. Radiografia toracică convențională a fost efectuată pentru a diagnostica și a determina extinderea, severitatea și progresarea anomaliilor pulmonare.

Pentru cuantificarea severității pneumoniei COVID-19 și pentru a ghida managementul pacienților în selectarea suportului optim de ventilație a fost folosit scorul Brixia. Scorul Brixia reprezintă o evaluare semi-cantitativă, eficientă și fiabilă a severității maladiei COVID-19, bazată pe o scală de severitate cu 18 puncte, care ierarhizează afectarea pulmonară în funcție de extinderea anomaliilor pulmonare [14].

Metode de procesare statistică a rezultatelor. A fost utilizată metoda χ^2 după Pearson, χ^2 cu corecția lui Yates sau metoda exactă a lui Fisher; testul „t” sau testele statisticii neparametrice pentru determinarea diferenței statistice a valorilor medii dintre grupuri; analiza de varianță unifactorială cu aplicarea testelor de analiză post-hoc pentru testarea diferențelor multiple dintre valorile medii în loturile de studiu. Statistic semnificative au fost considerate diferențele cu valoarea bilaterală $p < 0,05$.

Rezultate și discuții.

Date socio-demografice și anamnestice. În lotul general de studiu vârsta medie a constituit $60,22 \pm 10,9$ ani (între 28 de ani și 84 ani). Repartizarea după sexe a fost următoarea: bărbați 45 (45,0%) și femei 55 (55,0%). În general, autorii multiplelor studii

efectuate au evidențiat mai multe comorbidități la pacienții cu COVID-19 spitalizați. Expunem cele mai frecvente maladii asociate în ordine descrescătoare a prevalenței: hipertensiune arterială (21,0-57,0%), obezitate (36,0-37,0%), diabet zaharat (12,5-34,0%), boli cardiovasculare (10,0-28,0%), BPOC cronică (3,8-17,1%) [15].

Similar studiilor, hipertensiunea arterială a fost cea mai frecventă comorbiditate la pacienții din studiul nostru (62,0%), urmată de diabet zaharat (35,0%), obezitate (32,0%), BPOC (6,0%), astm bronșic (2,0%).

Spitalizarea și tratamentul. Valoarea medie a duratei totale de spitalizare – 17,43±9,8 zile (de la 2 zile până la 48 de zile) și valoarea medie a duratei de spitalizare în UTI – 9,39±7,4 zile (de la 2 zile până la 46 de zile).

Într-o cohortă din 1591 de pacienți cu COVID-19 în stare critică, suport de oxigen a fost necesar în 99,0% din cazuri, inclusiv oxigenoterapie în 1,0% din cazuri, ventilație non-invazivă – în 11,0% cazuri și ventilației mecanice invazive – în 88,0% cazuri [2].

Analiza necesității suportului de oxigen printre 681 de pacienți adulți (≥ 18 ani) spitalizați în UTI cu COVID-19 sever a constatat administrarea oxigenoterapiei în 70,1% cazuri, ventilației non-invazive – în 24,2% cazuri și ventilației mecanice invazive – în 5,6% cazuri [13].

În alt studiu, din 138 de pacienți cu COVID-19 spitalizați, oxigenoterapie au necesitat 76,81%, ventilație non-invazivă – 10,9% și ventilație mecanică invazivă – 12,32% pacienți. Printre pacienții spitalizați în UTI crește semnificativ rata aplicării ventilației non-invazive și ventilației mecanice invazive. Astfel, printre 36 de pacienți cu COVID-19

spitalizați în UTI, oxigenoterapie au necesitat doar 11,1%, ventilație non-invazivă – 41,7% și ventilație mecanică invazivă – 47,2% pacienți [12].

În funcție de eșantionul studiat și severitatea maladiei, mortalitatea printre pacienții cu COVID-19 a variat de la 3,6% până la 26,0%. Investigațiile anterioare au constatat diverse rate de mortalitate la pacienți din UTI: de la 16% la 38%, 62%, 67% și 78% [2, 13]. În lotul general din studiul nostru au decedat 29 (29,0%) de pacienți cu COVID-19, inclusiv 11 (11,0%) bărbați și 18 (18,0%) femei.

În studiul nostru, oxigenoterapia a fost administrată la 74 (74,0%) de pacienți cu COVID-19 pe o perioadă medie de 9,03±7,3 zile (de la 1 zi până la 39 de zile). Ventilația non-invazivă a fost aplicată la 73 (73,0%) de pacienți cu COVID-19 pe o perioadă medie de 6,18±5,6 zile (de la 1 zi până la 33 de zile). Ventilație mecanică invazivă au necesitat 30 (30,0%) de pacienți cu COVID-19, aplicată pe o perioadă medie de 7,23±6,3 zile (de la 1 zi până la 29 de zile) (figura 1).

Durata oxigenoterapiei (12,38±8,2 zile și 6,87±5,8 zile, respectiv; $p < 0,001$) a fost semnificativ statistic mai mare la pacienții cu COVID-19 decedați cu forme grave de ARDS. Oxigenoterapia (29 – 100,0% și 45 – 63,5%, respectiv; $p < 0,001$), ventilația non-invazivă (29 – 100,0% și 44 – 62,0%, respectiv; $p < 0,001$) și ventilația mecanică invazivă (28 – 96,6% și 2 – 2,8%, respectiv; $p < 0,001$) au fost aplicate semnificativ statistic mai frecvent pacienților decedați, posibil, din cauza formei critice.

Rezultatele clinice și paraclinice. Conform datelor unei revizuirii sistematice a literaturii și meta-analiză și altor studii, cele mai frecvente anomalii de laborator la pacienții cu COVID-19

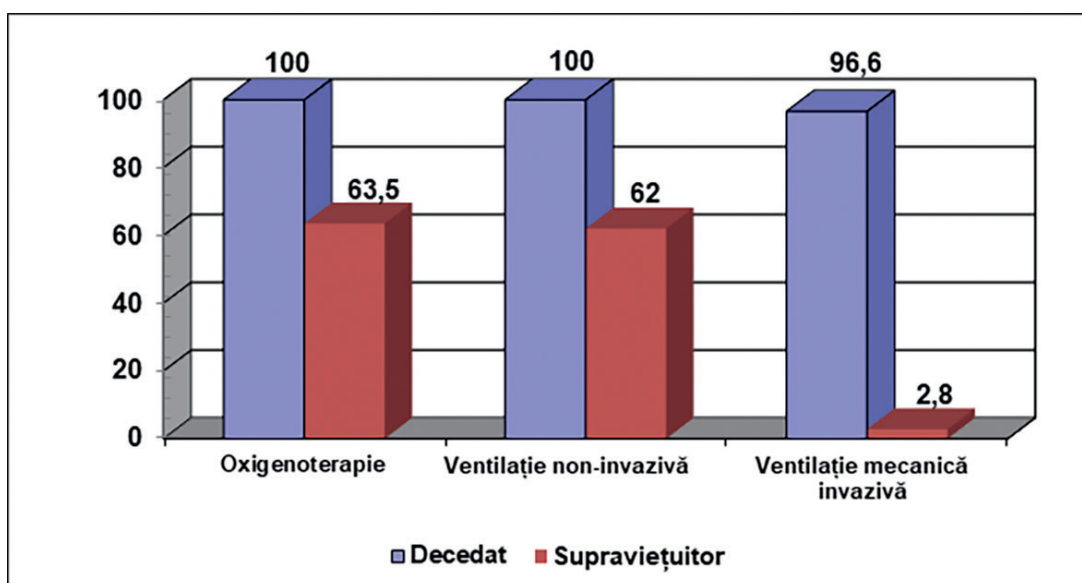


Figura 1. Administrarea suportului respirator la pacienții cu COVID-19 decedați și care au supraviețuit (%).

au fost nivelurile crescute de PCR, neutrofile, PCT, D-dimeri, creatinină, lactat dehidrogenază și limfocitopenie [13].

Aceste rezultate sunt parțial în concordanță cu datele obținute în studiul nostru.

În 1-a zi de spitalizare, la pacienții cu COVID-19 moderat erau crescute valorile medii ale PCR ($78,85 \pm 56,8$ mg/L) și D-dimerilor ($1,48 \pm 1,9$ μg/mL), redusă valoarea medie a limfocitelor ($11,15 \pm 6,8\%$), însă valorile medii ale PCT ($0,16 \pm 0,2$ ng/mL), neutrofilelor ($71,76 \pm 12,0\%$) și creatininei ($104,29 \pm 58,5$ mmol/l) erau în limitele normei.

Tratamentul a contribuit la creșterea valorilor medii a indicelui de oxigenare – PaO₂/FiO₂ ($241,36 \pm 32,2$ mm Hg în 1-a zi și $264,13 \pm 112,1$ în ziua a 7-a ($p < 0,001$) și a scorului Brixia ($8,34 \pm 1,5$ puncte în 1-a zi și $8,48 \pm 4,2$ puncte în ziua a 7-a, $p < 0,05$) au avut doar o tendință de creștere. La a 7-a zi de tratament, raportul PaO₂/FiO₂ s-a normalizat (< 300 mm Hg) în 35 (35,7%) de cazuri și nu s-a modificat comparativ cu 1-a zi (< 200 – ≤ 300 mm Hg) în 33 (33,7%) de cazuri. Indicele de oxigenare s-a agravat (≤ 200 mm Hg) la 30 (30,6%) de pacienți, inclusiv a devenit moderat (100 – ≤ 200 mm Hg) în 22 (22,4%) de cazuri și a devenit sever (≤ 100 mm Hg) – în 8 (8,2%) cazuri.

Analizarea marcherilor inflamației și infecției a evidențiat o reducere semnificativ statistică a valorii PCR ($78,85 \pm 56,8$ mg/L în 1-a zi și $44,87 \pm 55,3$ mg/L în ziua a 7-a, $p < 0,001$) și o tendință de micșorare a valorii a PCT ($0,16 \pm 0,2$ ng/mL în 1-a zi și $0,15 \pm 0,2$ ng/mL în ziua a 7-a, $p > 0,05$). S-a redus semnificativ statistic valoarea medie a hemoglobinei ($128,01 \pm 15,5$ g/L în 1-a zi și $119,90 \pm 17,6$ g/L în ziua a 7-a, $p < 0,001$) și a crescut semnificativ statistic valoarea medie a leucocitelor ($9,67 \pm 4,9 \times 10^9/L$ în 1-a zi și $10,82 \pm 6,4 \times 10^9/L$ în ziua a 7-a, $p < 0,05$). Deși au avut o tendință de creștere, valorile medii a neutrofilelor ($71,76 \pm 12,0\%$ în 1-a zi și $73,08 \pm 12,1\%$ în ziua a 7-a, $p > 0,05$) și a limfocitelor ($11,15 \pm 6,8\%$ în 1-a zi și $11,53 \pm 7,1\%$ în ziua a 7-a, $p > 0,05$) nu s-au modificat statistic semnificativ. Valoarea medie a RNL ($10,4 \pm 10,3$ în 1-a zi și $10,31 \pm 8,2$ în ziua a 7-a, $p > 0,05$) a avut o tendință nesemnificativă de micșorare (tabelul 1).

Tabelul 1.

Parametrii clinici, de laborator și imagistici (X $\pm$ DS) la pacienții cu COVID-19 din lotul general de studiu în 1-a și a 7-a zi de tratament

Parametrii	1-a zi	7-a zi	p
PaO ₂ /FiO ₂ (mm Hg)	241,36 $\pm$ 32,2	264,13 $\pm$ 112,1	NS
PCR (mg/L)	78,85 $\pm$ 56,8	44,87 $\pm$ 55,3	<0,001
PCT (ng/mL)	0,16 $\pm$ 0,2	0,15 $\pm$ 0,2	NS

Scor Brixia (puncte)	8,34 $\pm$ 1,5	8,48 $\pm$ 4,2	NS
D-Dimerii (μg/mL)	1,48 $\pm$ 1,9	2,78 $\pm$ 2,9	<0,001
Fibrinogen (g/L)	4,36 $\pm$ 1,0	4,1 $\pm$ 2,3	NS
Leucocite ($\times 10^9/L$)	9,67 $\pm$ 4,9	10,82 $\pm$ 6,4	<0,05
Neutrofile (%)	71,76 $\pm$ 12,0	73,08 $\pm$ 12,1	NS
Limfocite (%)	11,15 $\pm$ 6,8	11,53 $\pm$ 7,1	NS
RNL	10,40 $\pm$ 10,3	10,31 $\pm$ 8,2	NS
Trombocite ($\times 10^9/L$)	230,71 $\pm$ 86,0	280,27 $\pm$ 106,4	<0,001
Hemoglobina (g/L)	128,01 $\pm$ 15,5	119,90 $\pm$ 17,6	<0,001
Ureea (mmol/L)	7,74 $\pm$ 4,6	8,35 $\pm$ 5,9	NS
Creatinina (mmol/l)	104,29 $\pm$ 58,5	96,22 $\pm$ 57,3	NS
ALAT (U/l)	50,19 $\pm$ 49,4	68,10 $\pm$ 55,8	<0,001
ASAT (U/l)	49,17 $\pm$ 37,4	42,67 $\pm$ 36,6	NS

Notă: NS – nesemnificativ.

Au crescut semnificativ statistic valorile medii ale trombocitelor ($230,71 \pm 86,0 \times 10^9/L$ în 1-a zi și $280,27 \pm 106,4 \times 10^9/L$ în ziua a 7-a, $p < 0,001$) și D-Dimerilor ($1,48 \pm 1,9$ μg/mL în 1-a zi și $2,78 \pm 2,9$ μg/mL în ziua a 7-a, $p < 0,001$).

S-a redus semnificativ statistic valoarea medie a albuminei ($35,66 \pm 5,0$ g/L în 1-a zi și $31,21 \pm 5,0$ g/L în ziua a 7-a, $p < 0,001$), au crescut semnificativ statistic valorile medii a VSH ($26,18 \pm 15,6$ mm/h în 1-a zi și $30,65 \pm 16,4$ mm/h în ziua a 7-a, $p < 0,05$) și a ALAT ($50,19 \pm 49,4$ U/l în 1-a zi și $68,10 \pm 55,8$ U/l în ziua a 7-a, $p < 0,001$).

Concluzii.

1. Cele mai frecvente comorbidități la pacienții cu COVID-19 din studiul nostru sunt hipertensiunea arterială (62,0%), diabetul zaharat (35,0%) și obezitatea (32,0%).

2. Frecvențele utilizării oxigenoterapiei a constituit 74,0% pacienți cu COVID-19, a ventilația non-invazivă 73,0% din pacienți, pe când ventilația mecanică invazivă 30,0% pacienți.

3. Durata oxigenoterapiei a fost semnificativ statistic mai mare la pacienții cu COVID-19 decedați, din cauza dezvoltării formei critice de ARDS.

4. Tratamentul conform protocolului național a contribuit la o reducere semnificativ statistică a valorilor medii a PCR și a hemoglobinei, o creștere semnificativ statistică a valorilor medii a leucocitelor, a trombocitelor și a D-Dimerilor.

Bibliografie.

1. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. *Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response*. JAMA. 2020; 323(16): 1545-1546.
2. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A et al. *Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy*. JAMA. 2020; 323(16): 1574-1581.
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China*. Lancet. 2020; 395(10223): 497-506.
4. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J et al. *Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China*. N Engl J Med. 2020; 382(18): 1708-1720.
5. Siddiqi HK, Mehra MR. *COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal*. J Heart Lung Transplant. 2020; 39(5): 405-407.
6. Ghahramani S, Tabrizi R, Lankarani K, Kashani S, Rezaei S, Zeidi N et al. *Laboratory features of severe vs. non-severe COVID-19 patients in Asian populations: a systematic review and meta-analysis*. Eur J Med Res. 2020; 25(1): 30.
7. Keddie S, Ziff O, Chou M, Taylor R, Heslegrave A, Garr E et al. *Laboratory biomarkers associated with COVID-19 severity and management*. Clin Immunol. 2020; 221: 108614.
8. Infecția cu coronavirus de tip nou (COVID-19). *Protocol clinic național provizoriu (ediția III)*. PCN-371. Chișinău, 2020. 65 p.
9. Infecția cu coronavirus de tip nou (COVID-19). *Protocol clinic național provizoriu (ediția IV)*. PCN-371. Chișinău, 2020. 78 p.
10. *Managementul complicațiilor severe cauzate de infecția provocată de coronavirus (COVID-19)*. Ghid practic. Chișinău, 2020. 67 p.
11. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y et al. *Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial*. Lancet. 2020; 395(10236): 1569-1578.
12. Fogante M, Cavagna E, Rinaldi G. *Chest X-Ray Scoring System in COVID-19 Pneumonia: An Added Value in the Evaluation of the Disease Severity*. EJMO. 2021; 5(4): 305-310.
13. Wiersinga W, Rhodes A, Cheng A, Peacock S, Prescott H. *Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review*. JAMA. 2020; 324(8): 782-793.

C.Z.U.: 616-36-002-008

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.14>

PARTICULARITĂȚILE CLINICO-RADIOLOGICE ALE TUBERCULOZEI PULMONARE ÎN DEPENDENȚĂ DE METODELE DE DEPISTARE ÎN CONTEXTUL EPIDEMIOLOGIC ACTUAL

¹Alina MALIC, dr. în șt. med., conf. univ.,¹Adriana NIGULEANU, dr. în șt. med., asist. univ.,¹Tatiana OSIPOV, asist. univ.,²Evelina LESNIC, dr. în șt. med.,³Marina STANCEVA, fiziopneumolog¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu“, Chișinău, Republica Moldova²Clinica Medicală “Analitic Med”, Chișinău, Republica Moldova³Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie, Chișinău, Republica Moldovae-mail: alina.malic@usmf.md

Rezumat.

Metodele de diagnosticare a tuberculozei (TB) pulmonare (TBP) au un impact direct asupra desfășurării prompte a acțiunilor privind izolarea sursei de infecție TB și inițierii tratamentului optimal. Scopul studiului a fost determinarea particularităților clinico-radiologice ale pacienților cu TBP diagnosticați prin investigații microbiologice și radiologice în contextul epidemiologic actual. A fost realizat un studiu de tip caz-control asupra 172 de pacienți diagnosticați cu TBP, caz nou, repartizați în 2 loturi: lotul 1 – 116 pacienți cu diagnosticul confirmat prin metode radiologice de investigație și lotul 2 – 56 de bolnavi cu diagnosticul confirmat prin metode microbiologice. Rezultatele obținute au demonstrat că particularitățile principale ale pacienților diagnosticați cu TBP indiferent de metodele de depistare au inclus: sexul masculin, starea socială și economică vulnerabilă și prevalența sporită a deprinderilor nocive cu un impact negativ asupra stării de sănătate.

Cuvinte cheie: tuberculoza, factorii de risc, rezultatul terapeutic.

Summary. Clinical and radiological peculiarities of pulmonary tuberculosis according to the detection methods in the actual epidemiological context.

Diagnostic methods of pulmonary tuberculosis (PTB) have a direct impact on the implementation of prompt actions on the isolation of the source of tuberculosis (TB) infection and initiation of the optimal treatment. The aim of the study was to establish the clinical and radiological peculiarities of patients diagnosed with PTB through microbiological and radiological investigations in the actual epidemiological context. It was conducted a case-control study on 172 patients diagnosed with PTB, new case, distributed into the 2 groups, the group 1 - 116 patients diagnosed through the radiological methods of examination and the group 2 - 56 patients diagnosed through the microbiological methods. The obtained results demonstrated that the main peculiarities of patients diagnosed with PTB regardless of the detection methods included: male gender, low social and economical state and high prevalence of the harmful habits with impact on the health state.

Keywords: tuberculosis, risk factors, treatment outcome.

Резюме. Клинико-рентгенологические особенности туберкулеза легких в зависимости от метода выявления в современном эпидемиологическом контексте.

Методы диагностики туберкулеза легких (ТБЛ) имеют прямое влияние на своевременное проведение мероприятий, направленных на изоляцию источника инфекции и начало оптимального лечения. Целью исследования было установить клинико-рентгенологические особенности больных ТБЛ, выявленных путем microbiологических и радиологических исследований при актуальном эпидемиологическом контексте. Было проведено исследование случай-контроль, в которое вошли 172 впервые выявленных больных ТБЛ, распределенных на 2 группы: группа 1 - 116 больных, диагностированных рентгенологическими методами и группа 2 - 56 больных, диагностированных microbiологическими методами. Полученные результаты продемонстрировали, что основные особенности больных ТБЛ, независимо от методов исследования, включали: мужской пол, низкий социально-экономический статус и высокая распространенность вредных привычек, оказывающих влияние на состояние здоровья.

Ключевые слова: туберкулез, факторы риска, результат лечения.

Introducere.

Tuberculoza (TB) este o boală social-determinată cu o prevalență ridicată în Regiunea Est-Europeană (REE), inclusiv în Republica Moldova (RM) [1, 2, 3, 4]. Principalele bariere în realizarea controlului TB în EER sunt aspectele sociale, economice, educaționale și psihologice [1, 5]. Studiile au arătat că persoanele afectate de TB trăiesc de obicei în sărăcie absolută, care oferă condiții ideale pentru răspândirea *Mycobacterium tuberculosis* [1, 4, 5, 8, 9]. Adesea, în aceste grupe de populație, sărăcia fiind asociată cu malnutriție și infecția HIV, ambele condiții ce diminuează rezistența imună a organismului, contribuie la vulnerabilitate față de infecția TB [5, 9, 10].

În Republica Moldova TB reprezintă una dintre problemele prioritare de sănătate publică, iar prevenirea și controlul TB sunt obiective importante ale Strategiei „Moldova Europeană” care se integrează în principiile ale Programului Național de Sănătate Publică [11]. Datele statistice din ultimii ani au demonstrat o îmbunătățire a indicatorilor epidemiologici, ca rezultat al furnizării serviciilor medicale centrate pe pacient, bazate pe prevenire, depistare și tratament [2, 6, 7]. Tendința pozitivă a depistării TB cu un declin continuu în perioada pre-pandemică (până în 2019) a fost întreruptă dramatic în perioada pandemiei de COVID-19, ce a redus numărul persoanelor depistate și tratate de TB [6, 7, 8, 11, 12, 13]. În 2020 față de 2019 a fost înregistrată o reducere cu 38,7% a numărului de cazuri noi și recidivelor TB, și o ușoară creștere cu 2,7% în 2022 comparativ cu 2021. Rata formelor TBP cu distrucție parenchymatoasă printre cazurile noi în 2022 a fost de 37% (559 cazuri) și în 2021 – de 41% (591 cazuri), cu o creștere dublă comparativ cu perioada pre-pandemică [6, 7]. Mortalitatea a fost de 5,7/100.000 populație, iar decesele înregistrate până la un an de la depistare au constituit 43% [6, 7].

Scopul studiului a fost evaluarea particularităților clinico-radiologice ale tuberculozei pulmonare în dependență de metode de depistare în contextul epidemiologic actual.

Materiale și metode.

A fost realizată o cercetare retrospectivă, selectivă, descriptivă care a inclus o cohortă de 172 de pacienți diagnosticați cu TB pulmonară în perioada 01.01.2021-31.12.2023 în Chișinău, RM. Pacienții au fost repartizați în 2 loturi, primul a inclus 116 pacienți diagnosticați cu TBP prin investigații radiologice și al 2-lea lot a inclus 56 de pacienți cu rezultatele pozitive ale metodelor microbiologice de examinare a sputei (microscopia – colorarea Ziehl-Neelsen, cultura pe mediul solid, BACTEC MGIT 960, testul XpertMTB/Rif).

Rezultate.

Distribuind pacienții conform genului, s-a determinat ca în lotul 1 bărbați au constituit 62% și femei – 38% cazuri și raportul barbați/femei (B/F) = 1,6/1, în lotul 2 78% au fost bărbați, iar 22% - femei, raportul B/F = 3,7/1. Analiza comparativă a arătat că bărbații au fost diagnosticați mai des prin metodele microbiologice, ce reflectă cu o contagiozitate ridicată, OR = 3,1 (95% CI: 1,25-4,19), $\chi^2 = 0,03$. Evaluând viza de reședință a pacienților cu TBP, a fost stabilită predominarea pacienților care au provenit din mediu urban: 76% de cazuri în lotul 1 și 65% – în lotul 2. Astfel, metodele radiologice de diagnostic au fost mai accesibile pacienților care au locuit în zonele urbane în comparație cu cei din zonele rurale, fără dovezi statistice. Persoanele fără adăpost au fost identificate într-o proporție mică în ambele loturi: 3% de cazuri – în lotul 1 și 9% de cazuri – în lotul 2.

Tuberculoza afectează grupurile social vulnerabile și evaluarea stării economice a constatat că în lotul 1 au predominat persoanele încadrate în câmpul muncii într-o proporție de 42%. În lotul 2 statutul economic stabil au avut 25% de pacienți. Nivelul socio-economic scăzut predispune la depistarea prin metode microbiologice, prin examinarea persoanelor simptomatice, OR = 2,9 (95% CI: 1,19-3,96), $\chi^2 = 0,02$.

Literatura științifică a evidențiat prezența deprinderilor nocive cu risc crescut pentru TB care includ fumatul, consumul de alcool și consumul ilicit de droguri [5]. În lotul 1 fumatul activ a fost identificat la 62% de pacienți, consumul cronic sau abuziv de alcool – în 2%. În lotul 2 fumatul a fost stabilit în 77% cazuri, consumul de alcool – în 16% și 4% din pacienți au fost consumatori de droguri. Contactul epidemiologic a fost stabilit la 21% cazuri în lotul 1, care a implicat screening-ul sistematic și la 11% cazuri – din lotul 2, OR = 4,1 (IC 95%: 2,1-5,8), $\chi^2 = 0,01$.

Analiza căilor de depistare a TBP active la pacienții studiați a constatat că depistarea pasivă a cazurilor simptomatice a predominat în lotul 2 – 73% cazuri comparativ cu 48% cazuri în lotul 1 și a constituit un indicator al depistării tardive.

Semnele clinice ale sindromului toxico-infecțios – astenia, scăderea în greutate, transpirații nocturne, febră și ale sindromului bronhopulmonar – tusea, expectorații muco-purulente au fost prezentate de toți pacienții din lotul 2 și de 76% de pacienți din lotul 1. TBP infiltrativă a fost diagnosticată a toți pacienții din lotul 1 comparativ cu 86% cazuri în lotul 2. Pacienții cu TBP diseminată și fibrocavitară au fost diagnosticați doar în lotul 2, a câte 7% cazuri pentru fiecare formă (Tabelul 1). În timp

ce formele extinse au fost identificate la majoritatea pacienților din lotul 2, fiind direct corelate cu prezența simptomatologiei bronhopulmonare ($r = 0,89$) și scăzut corelate cu sindromul de intoxicație generală ($r = 0,21$). Localizarea bilaterală a procesului TB a fost strâns pozitiv corelată cu simptomatologia bronhopulmonară ($r = 0,82$) și strâns pozitiv corelată cu sindromul general de intoxicație ($r = 0,11$).

Tabelul 1.

Caracteristica clinico-radiologică a cazurilor (%)

Indicator	Lot 1 n = 116 (%)	Lot 2 N = 56 (%)	P
TBP infiltrativă	116 (100)	48 (86)	>0,05
TBP diseminată	0	4 (7)	>0,05
TBP fibro-cavitătară	0	4 (7)	>0,05
Afectare bilaterală	30 (26)	32 (57)	<0,001
Afectare unilaterală	86 (74)	24 (43)	<0,001
Proces extins > de 3 segmente	31 (27)	56 (100)	<0,001
Proces limitat	85 (73)	0	<0,001

Notă: n - număr absolut; P* - test de semnificație Anova.

Rata succesului terapeutic a constituit 82% în lotul 1 comparativ cu 62% – în lotul 2. Eșecul terapeutic a fost confirmat într-o proporție similar scăzută: la 2% și 4% cazuri, respectiv, și a câte 6% de pacienți din ambele loturi au fost pierduți din supraveghere. Decesele au survenit doar în lotul 2 la 4 (8%) pacienți.

Discuții.

Cercetarea a evaluat particularitățile clinico-radiologice ale pacienților diagnosticați cu TBP în funcție de metode de depistare în contextul epidemiologic actual asociat cu pandemia COVID-19. Rezultatele studiului au evidențiat printre particularitățile biologice genul masculin cu risc sporit al TB. Rezultate similare au fost raportate în studiile locale și internaționale [1, 3-10]. Particularitățile sociale ale pacienților, indiferent de metodele de diagnosticare au inclus proveniența din mediul urban, starea economică vulnerabilă, deprinderile nocive (fumatul și abuzul de alcool). Factorul de risc epidemiologic a predominat în rândul pacienților depistați prin investigațiile radiologice în cadrul screeningului activ [8-10]. Factorii medicali cu risc sporit de dezvoltare a TB active (infecția HIV, diabetul zaharat, tulburările mintale, tratamentul imunosupresiv, și stări imunocompromise) au predominat la pacienții diagnosticați prin metodele microbiologice [8-10]. Acești pacienți deasemenea au prezentat o evoluție severă a procesului TB, de lungă durată, depistată tardiv în comparație cu pacienții diagnosticați prin metode radiologice [11].

Concluzii.

Analiza rezultatelor obținute ne-a permis să conchidem:

– Pacienții diagnosticați prin metode microbiologice au fost depistați tardiv cu o expresivitate sporită a simptomatologiei clinice și evoluție severă, urmată de o rată ridicată a rezultatelor nesatisfăcătoare ale tratamentului, inclusiv decesul.

– Pacienții diagnosticați prin metode radiologice mai frecvent au avut proveniența din zona urbană, din focarele de TB, cu predominarea manifestărilor clinice moderat pronunțate și a formelor TB cu proces unilateral și limitat ce a determinat o rată mai mare de succes terapeutic.

Bibliografie.

1. Biroul Național de Statistică al Republicii Moldova. <http://statbank.statistica.md>
2. Cates L., Crudu V., Codreanu A., et al. *Laboratory costs of diagnosing TB in a high multidrug-resistant TB setting*. Int. J. Tuberc. Lung. Dis., 2021; 25(3):228-230.
3. Dara M., Ehsani S., Mozalevskis A., et al. *Tuberculosis, HIV, and viral hepatitis diagnostics in eastern Europe and central Asia: high time for integrated and people-centred services*. Lancet Infect. Dis., 2020; 20(2):e47-e53.
4. European Center for Disease Control. *Tuberculosis. Annual Epidemiological Report*. 2021. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/tuberculosis-annual-epidemiological-report-2021.pdf>
5. Institutul de Ftiziopneumologie. *Raport privind realizarea Programului Național de Răspuns la Tuberculoză pentru 2021-2025*. https://simetb.ifp.md/Download/tbreps.excel/raport_2022.pdf
6. Khalife S., Jenkins H.E., Dolynska M., Terleieva I., Varchenko I., et al. *Incidence and Mortality of Extrapulmonary Tuberculosis in Ukraine: Analysis of National Surveillance Data*. Clin. Infect. Dis., 2022; 75(4):604-612.
7. Lesnic E., Malic A., Osipov T. *Impactul factorilor de risc asupra incidenței tuberculozei în municipiul Chișinău*. Arta Medica, 2021; 4(81): 11-17.
8. Lesnic E., Ustian A., Niguleanu A., et al. *Social features of patients with pulmonary tuberculosis*. Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекция. Киев, Украина, 2016; 12(25): 36-40.
9. Ministerul Sănătății. *Protocol Clinic Național. Tuberculoza la adult*. Chișinău, 2020. <https://old.ms.gov.md/files>.
10. World Health Organization. *Global tuberculosis report*. 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>.
11. World Health Organization. *Global tuberculosis report*. 2022. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022> (cited 18.03.2024).
12. WHO. *Equity, social determinants and public health programmes*, Geneva, 2010. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241563970>.

УДК.: 616-002.5.616.24+615.371:615.233-053.2

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.15>

ОЦЕНКА ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ВАКЦИНЫ БЦЖ У ДЕТЕЙ В ОЧАГАХ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Марина ЛОЗОВСКАЯ, д.м.н., профессор,

Наталья НИКИФОРЕНКО, аспирант,

Лейла МИДАЕВА, ассистент,

Елена ВАСИЛЬЕВА, к.м.н., доцент,

Юлия ЯРОВАЯ, к.м.н., доцент

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия.

e-mail: lozovskaja-marina@rambler.ru

Резюме.

В статье рассмотрена эффективность вакцинации БЦЖ у детей, находившихся в контакте с больными туберкулезом. Проанализированы две группы детей до 7 лет, имевших туберкулезный контакт: 1 группа – 117 здоровых детей и 2 группа – 87 заболевших туберкулезом. Установлено, что в 1-й гр. не привитых детей было значительно меньше – 6,8%, чем во 2-й группе 21,8%. Вакцинация БЦЖ способствовала уменьшению тяжести процесса и снижению эпидемической опасности туберкулеза у детей (ОШ=23,929, 95% ДИ 2,59; 22,97). У детей из контакта с лекарственно-чувствительным и лекарственно-устойчивым туберкулезом не выявлено различий в пропорции вакцинированных и не вакцинированных БЦЖ в 1-й и 2-й группах. Сделан вывод о сохранении у детей до 7 лет защитного действия вакцинации БЦЖ в очагах туберкулезной инфекции.

Ключевые слова: вакцинация БЦЖ, дети, туберкулез, очаг туберкулезной инфекции

Abstract. Assessment of the preventive effect of BCG vaccine in children exposed to tuberculosis.

The article examines the effectiveness of BCG vaccination in children exposed to tuberculosis at home. Two groups of children under 7 years who had tuberculosis contact were analyzed: Group 1 - 117 healthy children and Group 2 – 87 patients with tuberculosis. It was found that in the 1st group there were significantly fewer unvaccinated children - 6.8%, than in the 2nd group 21.8%. BCG vaccination helped to reduce the severity of the process and reduce the epidemic risk of tuberculosis in children (OR = 23.929, 95% CI 2.59; 22.97). In children exposed to drug-sensitive or drug-resistant tuberculosis differences in the proportion of those vaccinated and not vaccinated with BCG were not found in 1st and 2nd groups. A conclusion was made about the protective effect of BCG vaccination in children under 7 years who are household contacts of tuberculosis cases.

Keywords: BCG vaccination, children, tuberculosis, household contacts of tuberculosis.

Rezumat. Evaluarea efectului de prevenție al vaccinului BCG la copiii expuși la tuberculoză.

În articol se examinează eficacitatea vaccinării BCG la copiii care au fost în contact cu pacienți cu tuberculoză. Au fost analizate două loturi de copii sub 7 ani care au avut contact cu tuberculoză: lotul 1 – 117 copii sănătoși și lotul 2 – 87 pacienți cu tuberculoză. S-a stabilit că în 1 gr. au fost semnificativ mai puțini copii nevaccinați - 6,8%, decât în grupul al 2-lea - 21,8%. Vaccinarea BCG a contribuit la reducerea severității procesului și la reducerea pericolului epidemic al tuberculozei la copii (OR=23,929, 95% CI 2,59; 22,97). La copiii expuși la tuberculoza sensibilă și rezistentă la medicamente nu au existat diferențe în proporția de vaccinați și nevaccinați cu BCG în loturile 1 și 2. S-a ajuns la concluzia că efectul protector al vaccinării BCG în focarele de infecție tuberculoasă a fost păstrat la copiii sub 7 ani.

Cuvinte cheie: Vaccinare BCG, copii, tuberculoză, focar de infecție tuberculoasă.

Введение.

Достижения последних лет Российской Федерации в борьбе с туберкулезом подтверждены ВОЗ, исключившей нашу страну из списка 30 стран с высоким бременем туберкулеза. [2]. Приоритетной задачей по дальнейшему снижению уровня заболеваемости туберкулезом является выявление туберкулезных очагов, особенно при нахождении в них детей [4, 7, 10, 12]. Одним из

основных методов профилактики туберкулеза у детей является вакцинация БЦЖ [1, 6, 11]. Однако, в современных условиях, оценки защитного эффекта БЦЖ различаются [3, 5, 8, 9]. Значение вакцинации БЦЖ для профилактики заболевания очаге туберкулеза с различной лекарственной устойчивостью возбудителя не определено.

Цель исследования.

Оценить значение прививочного иммунитета у детей, находившихся в очагах туберкулеза.

Материалы и методы.

Материалом исследования послужили данные 204 детей из бытового (семейного и квартирного) контакта с больным туберкулезом. Соотношение мальчиков и девочек 50,5%:49,5%, возраст от 1 до 7 лет. Дети были разделены на 2 группы: 1 группа – 117 (57,4%) дети, которые не заболели туберкулезом; 2 группа – 87 чел. (42,6%), дети, заболевшие туберкулезом. Группа 2 была разделена на две подгруппы: 2А – 45 детей (22,0%), у которых туберкулез был выявлен при первом обследовании по контакту, 2Б – 42 ребенка (20,6%), у которых туберкулез выявлен в процессе динамического наблюдения за очагом.

Помимо общеклинического обследования, детям проводились пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л (ПМ) и с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР, Диаскинтест), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК), исследование на микобактерии туберкулеза (МБТ) методами микроскопии, посевов и ПЦР.

Статистический анализ данных проведен в программах Statistica и Microsoft Excel 2019. Использовали Т-критерий Вилкоксона и U-критерий Манна-Уитни, критерия χ^2 Пирсона. Анализ факторов риска был проведен с помощью отношения шансов (ОШ) групп сравнения.

Результаты и обсуждение.

Большинство детей были привиты вакциной БЦЖ – 86,8% (177/204), остались без вакцинации 27 детей. Причинами несостоявшейся вакцинации были перинатальный контакт по ВИЧ-инфекции – у 16 из 27 (59,3%), другие противопоказания – у 3 (11,1%), отказы – у 8 (29,6%) детей. Среди детей 2-й гр. (заболевших туберкулезом) 21,8% (19) не были привиты БЦЖ (табл. 1).

В 1-й гр. (здоровые дети) не привитых детей было значительно меньше – 6,8% (8). Риск заболевания возрастал в 4 раза при отсутствии БЦЖ (ОШ=3,807; 95% ДИ 1,579; 9,177). Однако эффект вакцинации различался у заболевших детей, выявленных при динамическом наблюдении (2Б группа), и у детей, которым диагноз туберкулеза был установлен одновременно со взрослым (2А группа). Непривитых и выявленных при первом обследовании детей было 28,9% (13), непривитых и выявленных при наблюдении – 14,3% (6). Таким образом, дети без специфической вакцинопрофилактики чаще заболевали туберкулезом практически одновременно со взрослым в очаге ($p=0,1652$), что ограничивало у них возможности применения других методов профилактики (санитарная профилактика, превентивное лечение).

Как показано в таблице № 2, вакцинация БЦЖ оказывала влияние на течение туберкулеза у заболевших детей (2 группа, 87 пациентов).

Вакцинация БЦЖ способствовала развитию более благоприятных форм туберкулеза со склонностью к ограничению процесса. Из всех заболевших туберкулезом детей у 6 (6,9%) диагноз был подтвержден обнаружением МБТ или ДНК МБТ, в том числе у 2 детей – только методом ПЦР-диагностики, у 4 – методом посева на питательные среды. В 5/6 случаев (83,3%) дети не были привиты БЦЖ ($p=0,0016$). Обнаружение культуры или ДНК МБТ в биологическом материале у больных туберкулезом детей встречается редко и свидетельствует о более тяжелом течении. Таким образом, вакцинация БЦЖ способствовала уменьшению тяжести процесса и снижению эпидемической опасности туберкулеза у детей (ОШ=23,929, 95% ДИ 2,59; 22,97).

Таблица 1

Сведения о предшествующей вакцинации БЦЖ у детей, проживающих в очагах туберкулеза

Вакцинация БЦЖ	Здоровые дети n=117	Заболевшие туберкулезом дети n=87	Туберкулез выявлен при первом обследовании n=45	Туберкулез выявлен при наблюдении n=42	p-значение
Группы наблюдения	1	2	2А	2Б	
Не проведена	8 (6,8%)	19 (21,8%)	13 (28,9%)	6 (14,3%)	$p_{1-2}=0,0035$
Проведена	109 (93,2%)	68 (78,2%)	32 (71,1%)	36 (85,7%)	$p_{3-4}=0,1652$
Проведена при рождении и в 1 мес. жизни	84 (77,1%)	65 (95,6%)	31 (96,9%)	34 (94,4%)	$p_{1-2}=0,0005$
Проведена позже 1-го мес. жизни	25 (22,9%)	3 (4,4%)	1 (3,1%)	2 (5,6%)	$p_{3-4}=0,5447$

Таблица 2

Особенности течения туберкулеза у вакцинированных и не вакцинированных БЦЖ детей из очагов инфекции

Особенности течения туберкулеза у детей	Вакцинированные БЦЖ дети (n=68)	Не вакцинированные БЦЖ дети (n=19)	p-значение
Туберкулез внутригрудных лимфоузлов	57 (83,8%)	11 (57,9%)	p=0,0543
Первичный туберкулезный комплекс	10 (14,7%)	7 (36,8%)	
Диссеминированные и генерализованные формы туберкулеза	1 (1,5%)	1 (5,3%)	p>0,05
Туберкулез выявлен в фазе инфильтрации	31 (45,6%)	13 (68,4%)	p=0,1335
Туберкулез выявлен в фазе неполной кальцинации	37 (54,4%)	6 (31,6%)	
Осложненный и распространенный туберкулез	28 (41,2%)	12 (63,2%)	p=0,0892
Выделена МБТ	1 (1,5%)	5 (26,3%)	p=0,0016

Таблица 3.

Анамнестические сведения о вакцинации БЦЖ детей в очагах с различным спектром лекарственной чувствительности МБТ

Группы	ЛЧ* МБТ	Н-ЛУ* МБТ	МЛУ* МБТ	p-значение
	1	2	3	
1 гр. Здоровые дети	38	8	71	-
Вакцинированные БЦЖ	92,1% (35)	100,0% (8)	93,0% (66)	p _{1,2,3} >0,05
Не вакцинированные БЦЖ	7,9% (3)	0	7,0% (5)	
2 гр. Заболевшие туберкулезом	46	12	29	-
Вакцинированные БЦЖ	82,6% (38)	76,7% (8)	85,9% (22)	p ₁₋₃ =0,6782 P ₁₋₂ =0,2034 P ₂₋₃ =0,4049
Не вакцинированные БЦЖ	17,4% (8)	33,3% (4)	24,1% (7)	

(*) – ЛЧ – лекарственно чувствительные; Н-ЛУ – лекарственно устойчивые к изониазиду; МЛУ – множественно лекарственно устойчивые

В группах детей из очагов с различным спектром лекарственной чувствительности МБТ статистически значимых различий в пропорции вакцинированных и не вакцинированных БЦЖ не было обнаружено (табл.3). По динамике пробы Манту с 2 ТЕ у детей была оценена выраженность поствакцинальной аллергии и ее связь с защитным действием вакцинации. Сведения о предшествующей иммунодиагностике имелись у 109 вакцинированных БЦЖ детей. До момента выявления очага туберкулеза у 57,8% (63/109) вакцинированных БЦЖ детей реакции на ПМ оставались положительными, у 42,2% (46/109) вакцинированных детей раннего и дошкольного возраста отсутствовала реакция на ПМ (отрицательный результат пробы). Отсутствие поствакцинальной аллергии у привитых детей на момент обнаружения туберкулезного контакта не

было ассоциировано с увеличением риска развития туберкулеза, наоборот – в 3 раза чаще встречалось в анамнезе у не заболевших туберкулезом детей (ОШ=3,338, 95% ДИ 1,340; 8,314; p=0,0144). *Клинический пример.* Мальчик А., 7 лет. Направлен на обследование в противотуберкулезный диспансер (ПТД) в июне 2023г в связи с гиперергическим результатом пробы Манту с 2 ТЕ (р20мм). Проба Манту в 2016 – 2022 гг. – отрицательные. Ребенок – инвалид из многодетной семьи, состоит на учете у психиатра и невролога с диагнозом: «Симптоматическая фокальная эпилепсия на фоне органического поражения ЦНС. Умственная отсталость». БЦЖ не привит. Проба с АТР от 08.2023 р 20мм. МСКТ ОГК от 09.2023 – В нижней доле правого легкого – множественные экссудативные очаги 5-8 мм с тенденцией к слиянию. Внутригрудные лимфатические узлы размерами в поперечнике

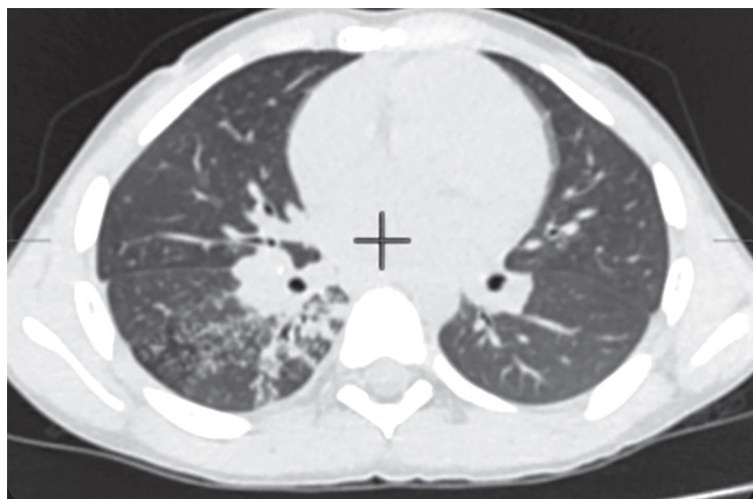


Рисунок 1. Данные МСКТ ОГК ребенка А., при выявлении заболевания.

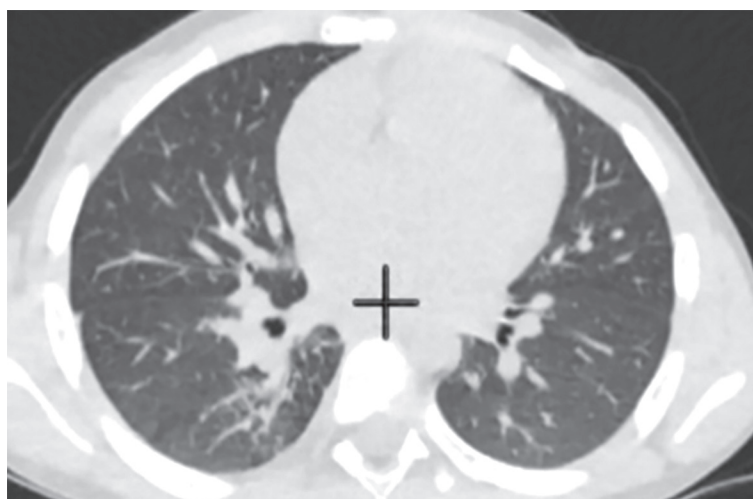


Рисунок 2. Данные МСКТ ОГК ребенка А., при окончании лечения.

12мм – правая трахеобронхиальная группа, 18 мм, в конгломерате, с включениями извести – правая бронхопульмональная группа. (Рис. 1)

Установлен диагноз: «Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов паратрахеальной, трахеобронхиальной, бронхо-пульмональной групп справа в фазе инфильтрации, осложненный очагами отсева в С6 правого легкого. МБТ (-)». Лечение проводилось по III режиму химиотерапии (РХТ) на фоне противосудорожных препаратов, витаминов, гепатопротекторов. В результате лечения достигнута положительная клиничко-рентгенологическая динамика, клиническое излечение. По данным МСКТ при окончании лечения отмечено рассасывание очагов в нижней доле правого легкого (Рис. 2).

В результате заболевания ребенка А. возникли очаги туберкулезной инфекции в семье, где было еще 3 ребенка, и в классе коррекционной школы, где он контактировал с 7 детьми, имеющими психиатрические и неврологические отклонения.

Все дети, за исключением рассматриваемого пациента, имели в анамнезе вакцинацию БЦЖ. Следует отметить, что у контактных детей, как в семье заболевшего, так и в школе, не было выявлено активного туберкулеза и латентной туберкулезной инфекции. Учитывая то, что дети находились в одних условиях, имели сходную фоновую патологию с мальчиком А., и только он один из всех не был привит вакциной БЦЖ, можно сделать вывод о демонстрации защитного действия БЦЖ на данном клиническом примере. При обследовании взрослых, как в семье, так и в школе, которую посещал ребенок, источник инфекции установить не удалось, наиболее вероятно, туберкулезный контакт, приведший к заболеванию, имел случайный характер.

Выводы.

1. У привитых БЦЖ контактных детей риск развития туберкулеза снижался в 4 раза и не зависел от спектра лекарственной чувствительности МБТ источника инфекции.

2. У не вакцинированных БЦЖ детей туберкулез чаще выявлялся одновременно с заболеванием взрослого, что исключало у них возможности проведения превентивной терапии.

3. При отсутствии БЦЖ, туберкулез чаще имел тяжелое течение – 63,2% и бактериовыделение – 26,3% по сравнению с 41,2% и 1,5% соответственно ($p < 0,05$) у вакцинированных пациентов.

4. В современных условиях вакцинация БЦЖ сохраняет важную роль в профилактике заболевания детей младшего возраста в очагах туберкулеза.

Литература.

1. Александрова Е.Н., Морозова Т.И. *Туберкулез у детей раннего возраста, проживающих в очагах с лекарственно-устойчивым туберкулезом*. Туберкулез и болезни легких, 2015; 5: 26-27.
2. Васильева И. А., Самойлова А. Г., Зимина В. Н., Ловачева О. В., Абрамченко А. В. *Химиотерапия туберкулеза в России – история продолжается*. Туберкулёз и болезни лёгких, 2023; 101 (2): 8–12.
3. Башмакова Н.В. Литвинова А.М., Кузнецова О.А. *Вакцинация новорожденных в современных условиях: актуальность и безопасность*. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2015; 60 (1): 93-98.
4. Горбач Л.А. *Заболеваемость туберкулезом детей в очагах туберкулезной инфекции*. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2019; 64(4): 302.
5. Леви Д.Т., Александрова Н.В. *Вакцинопрофилактика туберкулеза*. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение, 2015; 54 (2): 4-8.
6. Лозовская М.Э. Никифорова Н.А., Клочкова Л.В., Васильева Е.Б., Мосина А.В. *Клинические и эпидемиологические особенности туберкулеза у детей раннего возраста в Санкт-Петербурге*. Педиатр, 2018; 9 (5): 5–12.
7. Лозовская М.Э., Захарова О.П., Мидаева Л.Н., Клочкова Л.В., Зубкова Е.В. *Ситуация по туберкулезу детей за 10 лет и организация детской фтизиатрической службы в Санкт-Петербурге*. Туберкулёз и социально значимые заболевания, 2024; 12 (2):4-12.
8. Мордык, А. В. Плеханова, М. А., Мерко, Е. А., Цыганкова, Е. А., Аксютин, Л. П., Борисенко С. Г. *Особенности течения туберкулеза у детей раннего возраста, вакцинированных БЦЖ и не имеющих противотуберкулезной прививки*. Сибирское медицинское обозрение, 2012; 73 (1): 76-79.
9. Пасечник О.А. Плеханова М.А., Цыганкова Е.А., Шахова Т.А. *Эффективность и безопасность противотуберкулезной вакцинации*. Эпидемиология и вакцинопрофилактика, 2014; 79 (6): 83-89.
10. Benjumea B.D. Marín DM, Robledo J, Barrera LF. López L, Corral DCH, Ferro BE, Villegas SL, Díaz ML, Rojas CA, García LF, Arbeláez MP *Risk of infection and disease progression in children exposed to tuberculosis at home*. Colombia Colomb. Med. (Cali), 2019; 50(4): 261-274.
11. Luzzati R., Migliori GB, Zignol M. *Children under 5 years are at risk for tuberculosis after occasional contact with highly contagious patients: outbreak from a smear-positive healthcare worker*. Eur. Respir. J., 2017; 50 : 1701414.
12. Martinez L., Cords O, Horsburgh CR, Andrews JR *The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis*. Lancet, 2020; 395(10228): 973-984.

УДК.: 616

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.16>

ОЦЕНКА ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D ДЕТЕЙ С ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Юлия ЯРОВАЯ, к.м.н., доцент,**Марина ЛОЗОВСКАЯ**, д.м.н., профессор,**Светлана КРЫЛОВА**, зав. Централизованной клинко-диагностической лабораторией,**Елена ВАСИЛЬЕВА**, к.м.н., доцент,**Людмила КЛОЧКОВА**, к.м.н., доцент,**Геннадий СТЕПАНОВ**, к.м.н., доцент

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

e-mail: julia_yarovaya@mail.ru

Резюме.

Учитывая широкую распространённость недостаточной обеспеченности витамином D, дозозависимое воздействие кальцитриола на противотуберкулезный иммунитет, на базе туберкулезного отделения СПб ГБУЗ ДИБ №3 обследовано 52 ребенка в возрасте 1-14 лет за период 2021–2023гг. Критерием включения было наличие положительной реакции на пробу с АТР и/или IGRA-теста. Критериями невключения являлись иммунодефицитные заболевания, проведение иммуносупрессивной терапии. Определение содержания кальцитриола в сыворотке крови пациентов выявило: недостаточность витамина D у 19,2%, умеренно-выраженный дефицит – у 40,4%, тяжелый дефицит – у 32,6% пациентов. Среднее содержание кальцитриола в сыворотке крови всех пациентов составило $15,71 \pm 1,13$ нг/мл. У детей с туберкулезной инфекцией с признаками активности по иммунологическим пробам при наличии дефицита витамина D (содержание кальцитриола менее 20 нг/мл) вероятность диагностики активных форм туберкулеза выше, чем при недостаточности и нормальном содержании данного витамина (OR= 8,05 ДИ [2,03- 32,01] Se = 0,71; RR = 1,86 ДИ [1,14- 3,03] Se = 0,24; F= 0.00285, ϕ =0,440).

Ключевые слова: дети, витамин D, латентная туберкулезная инфекция, туберкулез.

Summary. Assessment of Vitamin D Status in Children with Tuberculosis Infection.

Taking into account the widespread prevalence of insufficient supply of vitamin D, the dose-dependent effect of calcitriol on anti-tuberculosis immunity, 52 children aged 1-14 years were examined at the tuberculosis department of St. Petersburg State Budgetary Institution of St. Petersburg Children's Infectious Hospital No. 3 for the period 2021–2023. The inclusion criterion was a positive reaction to the RTA test and/or IGRA test. Exclusion criteria included immunodeficiency diseases and immunosuppressive therapy. Determination of the calcitriol content in the blood serum of patients revealed the following: vitamin D deficiency in 19.2%, moderate deficiency in 40.4%, and severe deficiency in 32.6% of patients. The average calcitriol content in the blood serum of all patients was 15.71 ± 1.13 ng/ml. In children with tuberculosis infection with signs of activity according to immunological tests in the presence of vitamin D deficiency (calcitriol content less than 20 ng/ml), the probability of diagnosing active forms of tuberculosis is higher than in the case of deficiency and normal content of this vitamin (OR= 8.05 DI [2.03-32.01] Se = 0.71; RR = 1.86 DI [1.14- 3.03] Se = 0.24; F = 0.00285, ϕ =0.440).

Keywords: children, vitamin D, latent tuberculosis infection, tuberculosis.

Rezumat. Evaluarea aportului de vitamina D la copiii cu infecție tuberculoasă.

Având în vedere prevalența pe scară largă a aprovizionării insuficiente cu vitamina D, efectul dependent de doză al calcitriolului asupra imunității antituberculoase, au fost examinați 52 de copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 14 ani la Departamentul de tuberculoză a Instituției bugetare de stat din Sankt Petersburg a Spitalului Clinic nr. 3 pentru perioada 2021–2023. Criteriul de includere a fost prezența unei reacții pozitive la testul ATP și/sau testul IGRA. Criteriile de non-includere au fost bolile imunodeficienței și terapia imunosupresoare. Determinarea conținutului de calcitriol în serul sanguin al pacienților a relevat: deficit de vitamina D la 19,2%, deficit moderat la 40,4%, deficit sever la 32,6% dintre pacienți. Conținutul mediu de calcitriol în serul sanguin al tuturor pacienților a fost de $15,71 \pm 1,13$ ng/ml. La copiii cu infecție tuberculoasă cu semne de activitate conform testelor imunologice în prezența deficienței de vitamina D (conținut de calcitriol mai mic de 20 ng/ml), probabilitatea diagnosticării formelor active de tuberculoză este mai mare decât în cazul deficitului și nivelurilor normale ale acestei vitamine. (OR= 8,05 DI [2,03-32,01] Se = 0,71; RR = 1,86 DI [1,14- 3,03] Se = 0,24; F = 0,00285, ϕ =0,440).

Cuvinte cheie: copii, vitamina D, infecție tuberculoasă latentă, tuberculoză.

Введение.

Туберкулез остается одной из ведущих проблем здравоохранения. На развитие заболевания туберкулезом у инфицированных МБТ (микобактериями туберкулеза) лиц оказывает сочетание неблагоприятных экзогенных и эндогенных факторов. Определить активность МБТ в организме возможно методами специфической иммунодиагностики, основанной на выявлении ответной реакции организма на антигены ESAT-6, CFP-10, экспрессируемых МБТ при их активном метаболизме и размножении. К данным тестам относятся IRGA-тесты, основанные на высвобождении интерферона-гамма (T-SPOT. TB, тест QuantiFERON-TB, тест TB-feron) и внутрикожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), положительные реакции данных проб свидетельствуют о риске заболевания туберкулезом у детей с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ) [3]. Эндогенными факторами риска туберкулеза являются заболевания и состояния, снижающие иммунитет, к которым относится недостаточная обеспеченность витамином D [4,5].

Витамин D осуществляет регуляцию иммунного ответа организма [1,2,6,8]. Активная форма данного витамина, кальцитриол $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ через воздействие на соответствующий ядерный рецептор (VDR), участвует в осуществлении всех звеньев реакции гиперчувствительности замедленного типа [2,5,6,8]. Также кальцитриол оказывает иммуномодулирующее воздействие на дифференцирование В-клеток, регуляцию секреции цитокинов, выраженность эффектов интерферона [2,6,8]. Важное значение имеет прямое действие активной формы витамина D на МБТ путем индукции синтеза в моноцитах, макрофагах и нейтрофилах антимикробных пептидов: кателицидина и β -дефензинов, обладающих непосредственным бактерицидным эффектом на возбудитель туберкулеза [1,2,5]. Неактивная форма витамина D₃, кальцидиол ($25(\text{OH})\text{D}$), предшественник кальцитриола имеет длительный период полураспада (около 2-3 недель), благодаря чему используется для определения уровня обеспеченности витамином D путем измерения содержания его в сыворотке или в плазме крови [4].

В настоящее время установлено дозозависимое воздействие витамина D на иммунитет: от уровня кальцидиола выявлена зависимость выраженности экспрессии рецепторов VDR, TLR2/TLR4, последовательно

оказывающих влияние на регуляцию иммунных реакций, уровней цитокинов, что приводит к развитию воспалительных реакций [2,6,8]. Доказано, что у лиц, инфицированных МБТ в случае содержания кальцидиола более 20 нг/мл иммунные клетки с фагоцитарной активностью инициируют собственную экспрессию VDR рецепторов и фермента 1- α -гидроксилазы, что приводит к увеличению выработки данными клетками кальцитриола с последующей активизацией синтеза антимикробных пептидов. У лиц, инфицированных МБТ, при содержании кальцидиола в ниже уровня 20 нг/мл инициации врожденного иммунного ответа не происходит [8].

В мире широко распространены недостаточность и дефицит витамина D [7,8]. Полноценная диета, инсоляция в большинстве случаев не обеспечивают потребность в данном витамине D [2,7]. Особенно низкая обеспеченность витамином D наблюдается у жителей северных широт [6]. Учитывая распространенность низкой обеспеченности витамином D, его дозозависимое воздействие на противотуберкулезный иммунитет, актуальным является проведение исследования, позволяющего у детей с туберкулезной инфекцией с признаками активности МБТ по результатам иммунологических проб определить обеспеченность витамином D и вероятность диагностики активного туберкулеза при различном уровне содержания витамина D.

Целью исследования было определение обеспеченности витамином D детей с туберкулезной инфекцией с признаками активности МБТ и вероятности диагностики у них активного туберкулеза при различном уровне содержания витамина D.

Материалы и методы.

На базе туберкулезного отделения СПб ГБУЗ ДИБ №3 проведено проспективное исследование 52 детей в возрасте от 1 года до 14 лет за 2021–2023 гг. Критерием включения было наличие положительной реакции на пробу с АТР и/или теста TB-feron. Критериями не включения являлись иммунодефицитные заболевания, проведение иммуносупрессивной терапии. Исследование включало комплексное фтизиатрическое обследование, включая проведение мультиспиральной компьютерной томографии, бронхоскопического исследования по показаниям, иммунологических тестов (пробы с АТР и/или теста TB-feron), лабораторных исследований. Клиническое обследование проводилось с выявлением признаков перенесенного рахита, таких как: расширенная

апертура грудной клетки, деформация грудины, искривление ног, увеличение лобных, теменных бугров черепа. Обеспеченность витамином D пациентов определяли путем измерения в сыворотке крови концентрации кальцидиола. Забор крови проводили детям проводился забор крови утром натощак. Уровень содержания 25(ОН)D в сыворотке крови оценивали согласно Национальной программе «Недостаточность витамина D у детей»: недостаточность витамина D соответствовала концентрации кальцидиола в пределах менее 30 – до 20 нг/мл (или менее 75 до 50 нмоль/л), умеренно-выраженный дефицит – менее 20 до 10 нг/мл (или менее 50 до 25 нмоль/л), тяжелый (выраженный) дефицит витамина D – менее 10 нг/мл (или менее 25 нмоль/л) [4].

Среди обследованных пациентов мальчиков было 46,2%, девочек – 53,8%. Возраст детей от 1 года до 14 лет. Средний возраст обследованных детей составил $8,7 \pm 0,5$ лет, медиана – 8,1 лет.

Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения StatSoft STATISTICA. Оценка результатов лабораторных показателей включала методы описательной статистики. Количественные показатели на нормальность распределения оценены с использованием теста Шапиро-Уилка ($W=0,9012$ при $\alpha=0,05$). Результаты приведены как среднеарифметические величины с ошибкой среднего арифметического ($M \pm m$). Для оценки статистической значимости категориальных переменных был проведен анализ четырехпольных таблиц сопряженности с расчетом показателей отношения шансов (OR), отношения рисков (RR) с 95% доверительным интервалом, двустороннего критерия Фишера (при $\alpha=0,05$), силу связи между категориальными переменными оценивали с помощью критерия ϕ с Крамера.

Результаты.

Обследованные дети были уроженцами Санкт-Петербурга и Ленинградской области в 71,2% случаев. Вакцинированы против туберкулеза были 96,2% пациентов. Контакт с больными туберкулезом установлен в 38,5% случаев., выделение МБТ зарегистрировано у 15 источников заболевания.

У 96,2% пациентов были положительные результаты пробы с АТР, у меньшего количества детей (3,8% случаев) - положительный результат теста ТВ-Feron при отрицательной реакции на АТР. Оценка динамики иммунологических проб (пробы Манту и пробы с АТР) до госпитализации детей показала, что длительность инфицирования МБТ с признаками активности продолжалась до одного года у 76,9% пациентов. При клиническом обследовании у 76,9% детей были выявлены остаточные изменения после перенесенного рахита, в том числе: развернутую апертуру грудной клетки – в 71,2%, деформации грудины – в 21,2%, искривление ног – в 9,6%, увеличенные лобные бугры – в 1,9% случаев.

У обследованных пациентов были диагностированы активные формы туберкулеза – у 33 детей (63,5%), ЛТИ – у 19 детей (36,5%). Пациенты с активным туберкулезом в большинстве случаев переносили ограниченные формы неосложненного течения – в 57,5% случаев (данные таблицы 1).

Оценка концентрации кальцидиола в сыворотке крови выявила недостаточную обеспеченность витамином D у 92,3% пациентов. Нормальная обеспеченность данным витамином была у 7,7% детей. Недостаточность витамина D выявлена у 19,2%, умеренно-выраженный дефицит – у 40,4%, тяжелый дефицит – у 32,6% детей. Среднее содержание кальцидиола у всех

Таблица 1.

Клинические формы у детей с активным туберкулезом

Клинические формы туберкулеза	Кол-во пациентов	% случаев
Ограниченные формы неосложненного течения, в том числе:	19	57,6
▪ туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	9	27,3
▪ первичный туберкулезный комплекс	7	21,2
▪ очаговый туберкулез	1	3,0
▪ инфильтративный туберкулез	1	3,0
▪ туберкулезный плеврит	1	3,0
Формы осложненного течения, в том числе:	14	42,4
▪ диссеминированные формы	3	9,1
▪ осложненные формы	11	33,3
Всего	33	100

Таблица № 2

Градация обеспеченности витамином D детей с туберкулезной инфекцией

Уровни содержания кальцидиола в сыворотке крови	Пациенты с различной обеспеченностью витамином D		Уровень кальцидиола, нг/мл
	кол-во	%	M ± m
Нормальное содержание и недостаточность витамина D, в том числе	14	26,9	26,89±1,59
• Нормальное содержание: 30 нг/мл и более	4	7,7	34,40±2,24
• Недостаточность: менее 30 до 20 нг/мл	10	19,2	23,88±0,92
Дефицит витамина D, в том числе:	38	73,1	11,73±0,72
• умеренно-выраженный: менее 20 до 10 нг/мл	21	40,4	15,17±0,63
• тяжелый: менее 10нг/мл	17	32,6	7,49±0,41
Всего	52	100	15,71±1,13

Таблица 3.

Варианты течения туберкулезной инфекции у обследованных детей при различной обеспеченности витамином D

Течение туберкулезной инфекции у обследованных детей	Уровень кальцидиола в сыворотке крови							
	1 группа - 20 нг/мл и более				2 группа - менее 20 нг/мл			
	нормальное содержание: 30нг/мл и более		недостаточность: менее 30 до 20 нг/мл		умеренно-выраженный дефицит: менее 20 до 10 нг/мл		тяжелый дефицит: менее 10 нг/мл	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Активные формы туберкулеза, n=33, в том числе:	-		4		14	66,7	15	88,2
• неосложненное течение, n = 19	-		4		7	33,3	8	47,1
• осложненные формы, n = 14	-		-		7	33,3	7	41,2
Латентная туберкулёзная инфекция, n = 19	4		6		7	33,3	2	11,8
Всего, n = 52	4		10		21	100,0	17	100,0

Таблица 4

Вероятность диагностика активного туберкулеза и латентной туберкулезной инфекции у обследованных детей с различной обеспеченностью витамина D

Течение туберкулезной инфекции / уровень кальцидиола в сыворотке крови	менее 20 нг/мл – дефицит витамина D	20 нг/мл и более – недостаточность и нормальное содержание	Всего
Активный туберкулез	29	4	33
Латентная туберкулезная инфекция	9	10	19
OR= 8,05 ДИ [2,03- 32,01] Se = 0,71 RR = 1,86 ДИ [1,14- 3,03] Se = 0,24			

пациентов составило $15,71 \pm 1,13$ нг/мл. Градация обеспеченности витамином D при различном уровне снижения кальцидиола у обследованных детей представлена в таблице № 2.

У всех пациентов с тяжелым дефицитом витамина D были клинические признаки перенесенного рахита (100,0 % случаев, $n=17$), у детей с умеренно-выраженным дефицитом – в 76,2% случаев ($n=21$), с недостаточностью и нормальным содержанием – у 7 из 14 детей.

Варианты течения туберкулезной инфекции у детей при различном уровне обеспеченности витамином D представлены в таблице № 3. У пациентов с тяжелым дефицитом витамина D активный туберкулез был диагностирован наиболее часто – в 88,2% случаев, с умеренным дефицитом – в 66,7% случаев. Из 10 детей с недостаточностью витамина D у 6-ти наблюдалась ЛТИ; с нормальным уровнем кальцидиола – у всех 4-х.

Анализ распределения детей с активным туберкулезом и детей с ЛТИ при уровне кальцидиола в сыворотке крови 20 нг/мл и выше (недостаточность и нормальное содержание витамина D) и при его содержании менее 20 нг/мл (дефицит витамина D) определил, что вероятность диагностики активного туберкулеза больше при дефиците витамина D ($F=0.00285$, $\phi=0,440$, данные таблицы № 4).

Вероятность осложненного течения среди пациентов с активными формами туберкулеза и с дефицитом витамина D была 48,3% ($n=29$), в то время как у детей с активным туберкулезом и с недостаточностью витамина D - не наблюдалось.

Обсуждение результатов. У детей с туберкулезной инфекцией с признаками активности по иммунологическим пробам (пробе с АТР и/или IGRA тестов) выявлена низкая обеспеченность витамином D в 92,3% случаев, в том числе: недостаточность – у 19,2%, умеренный дефицит – у 40,4%, тяжелый дефицит – у 32,6% пациентов. Среднее содержание кальцидиола в сыворотке крови всех обследованных детей составило $15,71 \pm 1,13$ нг/мл. У пациентов не было заболеваний органов и систем, которые могли бы влиять на поступление, метаболизм и выведение данного витамина. Выявление у 76,9% пациентов изменений после перенесенного рахита свидетельствовало о длительном состоянии низкой обеспеченности витамином D. Вероятность диагностики туберкулеза у детей с положительной реакцией на АТР и/или IGRA-теста и наличием дефицита витамина D была выше, чем при его недостаточности и нормальном содержании ($OR=8,05$ ДИ [2,03- 32,01] $Se=0,71$; $RR=1,86$ ДИ [1,14- 3,03] $Se=0,24$; $F=0.00285$, $\phi=0,440$).

Выводы.

1. У 92,3% детей с туберкулезной инфекцией и признаками активности МБТ низкая обеспеченность витамином D. Среднее содержание кальцидиола в сыворотке крови всех обследованных пациентов составило $15,71 \pm 1,13$ нг/мл.

2. Недостаточность витамина D была у 19,2%, умеренно-выраженный дефицит – у 40,4%, тяжелый дефицит – у 32,6% пациентов.

3. У детей с туберкулезной инфекцией с признаками активности по иммунологическим пробам при наличии дефицита витамина D (содержание кальцидиола менее 20 нг/мл) вероятность диагностики туберкулеза выше, чем при его недостаточности и нормальном содержании ($OR=8,05$ ДИ [2,03- 32,01] $Se=0,71$; $RR=1,86$ ДИ [1,14- 3,03] $Se=0,24$; $F=0.00285$, $\phi=0,440$).

Литература.

1. Беляева И.В., Николаев А.В., Чурилов Л.П., Яблонский П.К. Кателицидины, витамин d и туберкулез. Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2013;3:3-18. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20308726>
2. Ланец И.Е., Гостищева Е.В. Современные взгляды на роль витамина D в организме человека. Научное обозрение. Медицинские науки. 2022;5:39-45. Режим доступа: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=1288>
3. Лозовская М.Э., Н.А. Никифорова Н.А., Л.Н. Хамчиева Л.Н., Васильева Е.Б., Яровая Ю.А., Гурина О.П., Шорина А.В. Результаты применения известных диагностических тестов и нового теста *in vitro* (TB-feron) с антигенами ESAT6-CFP10 у детей. Медальянс. 2022;10 (4):19-26.
4. Национальная программа. Союз педиатров России. М.: ПедиатрЪ; 2018: 96с. Баранов А.А., Тутельян Л.К. Мошетова Л.К. (ред.) Недостаточность витамина D у детей. Режим доступа: https://library.mededtech.ru/rest/documents/D01783/?anchor=paragraph_u531q
5. Мальцев С.В. Современные данные о витамине D – метаболизм, роль в организме, особенности применения в практике врача. Практическая медицина. 2020;18 (4): 8-22.
6. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. *Vitamin D: modulator of the immune system*. Curr Opin Pharmacol. 2010 Aug;10(4):482-96.
7. Cashman KD. Global differences in vitamin D status and dietary intake: a review of the data. *Endocrine Connection*. 2022 Jan 11; 11(1): e210282.
8. Cesario R., Attanasio R., Caputo M., Castello R., Chiodinet I., Falchetti A. and al. *Italian association of clinical endocrinologists (AME) and Italian chapter of the American association of clinical endocrinologists (AACE) position statement: clinical management of vitamin D deficiency in adults*. Nutrients. 2018 Apr 27;10(5): 546.

УДК.: 616-002.5-053.2-084:615.28

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.17>

КОНТРОЛИРУЕМОЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Игорь ГЛУШАКОВ, врач фтизиатр,
Марина ЛОЗОВСКАЯ, д.м.н., профессор,
Елена ВАСИЛЬЕВА, к.м.н., доцент,
Юлия ЯРОВАЯ, к.м.н., доцент,

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Минздрава России,
e-mail: lozovskaja-marina@rambler.ru

Резюме.

Введение. Контролируемое профилактическое лечение туберкулеза (ПЛТБ) существенно снижает риск развития туберкулеза (ТБ) у детей, которые придерживаются терапии.

Цели. На основании комплекса критериев оценить эффективность и безопасность контролируемого ПЛТБ у детей в зависимости от эпидемиологического окружения.

Материалы и методы. В исследование были включены 178 детей с диагнозом «Туберкулезная инфекция» (ТИ). Дети с контролируемым ПЛТБ были разделены на 2 группы: I гр. (n=77) – без контакта с больным ТБ, II гр. (n=53) – имеющие контакт с больным ТБ. Родители 48 детей отказались от ПЛТБ – III гр. Статистическая обработка – программа SPSS 17.0.

Результаты. Случаев ТБ в I и II гр. не зафиксировано. У 8 детей III гр. выявлено заболевание. Завершенность и непрерывность ПЛТБ у детей I и II гр. составила 100%. Уменьшение чувствительности пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным составила 88,3% детей I гр., 81,1% II гр. и 12,5% детей, родители которых отказались от ПЛТБ ($P_{I-III} < 0,05$, $\chi^2 = 70,4$). Переносимость противотуберкулезных препаратов (ПТП) у детей I и II гр. была удовлетворительной.

Выводы. Установлена высокая эффективность и безопасность контролируемого ПЛТ, как у детей из очагов ТИ, так и при неустановленном туберкулезном контакте.

Ключевые слова: контролируемое профилактическое лечение туберкулеза, дети, критерии эффективности и безопасности.

Abstract. Controlled preventive treatment of tuberculosis in childhood.

Introduction. Controlled tuberculosis preventive treatment (TPT) significantly reduces the risk of developing tuberculosis (TB) in children who adhere to therapy.

Objectives. Based on a set of criteria, to evaluate the efficacy and safety of controlled TPT in children depending on the epidemiological environment

Materials and methods. The study included 178 children diagnosed with tuberculosis infection (TI). Children with controlled TPT were divided into 2 groups: Group I (n=77) – without contact with a TB patient, Group II (n=53) – having contact with a TB patient. Children whose parents refused TPT (n=48) constituted group III. Statistical processing – SPSS 17.0 program.

Results. No cases of TB were recorded in groups I and II. The disease was detected in 8 children of group III. The completeness and continuity of TPT in children of groups I and II was 100%. The decrease in the sensitivity of the test with recombinant tuberculosis allergen was 88.3% in children of group I, 81.1% in group II and 12.5% of children whose parents refused TPT ($P_{I-III} < 0.05$, $\chi^2 = 70.4$). The tolerability of anti-tuberculosis drugs (ATD) in children of groups I and II was satisfactory.

Conclusions. High efficiency and safety of controlled TPT have been established both in children from TI foci and in those with unspecified tuberculosis contact.

Keywords: controlled preventive treatment of tuberculosis, children, criteria of effectiveness and safety.

Rezumat. Tratamentul preventiv controlat al tuberculozei la copii.

Tratamentul preventiv monitorizat al tuberculozei (MTPT) reduce semnificativ riscul de a dezvolta tuberculoză (TB) la copiii care aderă la tratament.

Obiective. Pe baza unui set de criterii, s-a evaluat eficacitatea și siguranța PTTB controlată la copii, în funcție de mediul epidemiologic.

Materiale și metode. Studiul a inclus 178 de copii diagnosticați cu infecție tuberculoasă (IT). Copiii cu PLTB controlat au fost divizați în 2 grupe: I gr. (n=77) – fără contact cu un pacient TBC, grupa II. (n=53) – având contact cu un pacient TB. Părinții a 48 de copii au refuzat PLTB – grupa III. Prelucrare statistică – program SPSS 17.0.

Rezultate. Cazuri de TB în grupele I și II nu s-a înregistrat. Boala a fost depistată la 8 copii din grupa III. Complanța și aderența la PLTB la copiii din grupele I și II a fost 100%. Scăderea sensibilității testului cu alergenul tuberculozei recombinant a fost de 88,3% la copiii din grupa I, 81,1% în grupul II și 12,5% dintre copiii ai căror părinți au refuzat TB ($P_{I-III} < 0,05$, $\chi^2 = 70,4$). Tolerabilitatea medicamentelor antituberculoase (ATD) la copiii din grupele I și II a fost satisfăcătoare.

Concluzii. S-a stabilit eficacitatea și siguranța ridicată a PMT controlată, atât la copiii din focare TI, cât și în cazurile de contact cu tuberculoză necunoscut.

Cuvinte cheie: Tratamentul preventiv controlat al tuberculozei, copii, criterii de eficacitate și siguranță.

Введение.

В XXI веке мир оказался на пороге новой эпохи противостояния туберкулезу (ТБ). Ключевым аспектом эффективной борьбы с распространением ТБ является своевременное выявление туберкулезной инфекции (ТИ). Это дает возможность вовремя назначать профилактическое лечение туберкулеза (ПЛТБ) и, соответственно, предотвращать прогрессирование заболевания. Несмотря на наличие различных методов иммунодиагностики, интерпретация их результатов у детской популяции требует особого внимания [1, 2]. Важным аспектом является образовательная работа с пациентами и их семьями, направленная на осознание важности ПЛТБ и его роли в предотвращении развития активной формы ТБ [3, 4, 5]. Поскольку ТИ является состоянием без клинических признаков, у пациентов и их родителей часто наблюдается низкая мотивация из-за отсутствия воспринимаемой результативности, и они испытывают беспокойство по поводу нежелательных явлений (НЯ), связанных с лечением [6]. ПЛТБ существенно уменьшает риск развития заболевания. Схемы ПЛТБ нередко претерпевают изменения. В настоящее время на территории Российской Федерации (РФ), согласно клиническим рекомендациям, применяется стандартная схема – ежедневный прием двух противотуберкулезных препаратов (ПТП): изониазид + рифампицин в течение 3 месяцев при отсутствии сведений о множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) у источника заражения. Иная схема, находящаяся в разработке для лиц младше 2 лет – еженедельный прием 2 ПТП (1 раз в неделю): изониазид и рифапентин [7]. ПЛТБ для лиц из контакта с лекарственно-устойчивым туберкулезом (ЛУ-ТБ) необходимо корректировать в зависимости от характера резистентности МБТ и основываться на результатах бактериологического подтверждения. Лица, получающие ПЛТБ, должны находиться под пристальным наблюдением на предмет появления любых признаков или симптомов, указывающих на развитие ТБ во время ПЛТБ [8]. В РФ профилактическому лечению ТИ у

детей уделяется особое внимание, в том числе, его контролируемости, вносятся предложения по введению в клиническую практику дистанционных форм контроля ПЛТБ.

Цель исследования.

На основании комплекса критериев оценить эффективность и безопасность контролируемого ПЛТБ у детей в зависимости от эпидемиологического окружения.

Материалы и методы.

В рамках сплошного исследования проанализирована когорта детей ($n=178$), наблюдавшиеся в Противотуберкулезном диспансере г. Санкт-Петербург с диагнозом «Туберкулезная инфекция» (ТИ). Дети с контролируемым ПЛТБ ($n=130$) были разделены на 2 группы: I гр. ($n=77$) – без контакта с больным ТБ, II гр. ($n=53$) – имеющие контакт с больным ТБ. Дети, родители которых отказались от ПЛТБ ($n=48$), составили III группу.

Контролируемость лечения осуществлялась путем теле-медицинского взаимодействия при помощи интернет-сервиса «Яндекс-телемост» между пациентами (и их родителями) и лечащим врачом ежедневно в течение 90 дней ПЛТБ. Для предотвращения перехода ТИ в активную форму ТБ детям I и II гр. было назначено ПЛТБ, режимом из 2-х ПТП: изониазид + пиразинамид / рифампицин, длительностью 3 месяца. Лечение и наблюдение проводилось в условиях полного разобщения с источником инфекции вплоть до его выздоровления, что исключало возможность повторного заражения. Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ SPSS 17.0. Для определения достоверности различий использовался t-критерий Стьюдента для абсолютных величин и критерий χ^2 Пирсона для относительных переменных. Статистическую значимость считали при уровне $p < 0,05$; $\chi^2 > 1$.

Оценка эффективности курсов ПЛТБ производилась на основании 5 критериев: отсутствие заболевания ТБ в течение 2-х лет после ПЛТБ, завершенность ПЛТБ, непрерывность ПЛТБ, переносимость ПТП и

динамика иммунодиагностических пробы (проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР)).

Результаты.

По результатам комплексной оценки эффективности контролируемого ПЛТБ случаев заболевания в I и II гр. не зафиксировано. У 8 детей III гр. выявлено заболевание: у 5 детей – туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, у 2 – первичный туберкулезный комплекс, у 1 – диссеминированный туберкулез легких. Завершенность и непрерывность ПЛТБ у детей I и II гр. составила 100%. Переносимость ПТП у детей I и II гр. была удовлетворительной. Уменьшение чувствительности пробы с АТР составила 88,3% у детей I гр., 81,1% II гр. и 12,5% детей III гр., родители которых отказались от ПЛТБ. Усиления чувствительности пробы с АТР по итогам лечения у детей I гр. и II гр. не произошло, в отличие от детей III гр. (таблица 1). По результатам контрольного обследования детей, получивших ПЛТБ (после 3 мес. от начала ПЛТБ) конверсия положительной пробы с АТР в отрицательный результат произошла у 9,1% детей I гр. и 15,1% детей II гр. и ни в одном случае в III гр.

Частота гиперергических реакций у детей из II гр. до ПЛТБ была выше, чем у детей I и III гр. По

результатам ПЛТБ достигнуто снижение частоты гиперергии у детей без туберкулезного контакта в 5 раз и у детей, имеющих туберкулезный контакт в 4,52 раза (таблица 2).

Обсуждение и выводы.

Немотивированные отказы родителей от ПЛТБ свидетельствуют о недостаточной работе по формированию приверженности к профилактике ТБ [9].

Среди пациентов, которые приняли участие в теле-медицинском взаимодействии с врачом-фтизиатром НЯ не наблюдались, благодаря тому, что ежедневный контакт не только позволял исключить пропуск приема ПТП, но и контролировать правильность приема (в зависимости от времени приема пищи) ПТП и патогенетической терапии (витамин В₆, гепатопротекторы). При данном виде взаимодействия лечащий врач мог более оперативно давать рекомендации по коррекции пищевого поведения и режима ребенка, быстрее реагировать на появление дискомфорта при приеме препаратов и, благодаря этому, предотвращать клинически и лабораторно значимые НЯ. Телемедицинский контакт врач-пациент позволил достигнуть высокого уровня приверженности пациентов к профилактическому лечению, случаев прерывания ПЛТБ не было. Показатели динамики

Таблица 1

Динамика иммунодиагностических проб по результатам ПЛТБ

Показатель	I гр. (n=77)	II гр. (n=53)	III гр. (n=48)
Увеличение папулы	2,6% $P_{I-II} > 0,05$; $\chi^2 = 0,1$	3,8% $*P_{II-III} < 0,05$; $\chi^2 = 64,4$	87,5% $*P_{I-III} < 0,05$; $\chi^2 = 93,4$
Уменьшение папулы	88,3% $P_{I-II} > 0,05$; $\chi^2 = 1,3$	81,1% $P_{II-III} > 0,05$; $\chi^2 = 0,8$	12,5% $*P_{I-III} < 0,05$; $\chi^2 = 70,4$
Конверсия в отрицательный результат	9,1% $P_{I-II} > 0,05$; $\chi^2 = 1,1$	15,1% $*P_{II-III} < 0,05$; $\chi^2 = 73,5$	0% $*P_{I-III} < 0,05$; $\chi^2 = 99,2$

Примечание: различия достоверны ($p < 0,05$; $\chi^2 > 1$).

Таблица 2

Динамика гиперергических реакций по результатам ПЛТБ

Показатель	I гр. (n=77)	II гр. (n=53)	III гр. (n=48)
Частота гиперергических реакций до лечения / на момент взятия на учет (III гр.)	19,5% $P_{I-II} > 0,05$; $\chi^2 = 3,5$	33,9% $P_{II-III} > 0,05$; $\chi^2 = 0,9$	25% $P_{I-III} > 0,05$; $\chi^2 = 0,5$
Частота гиперергических реакций после лечения / при контрольном обследовании (III гр.)	3,9% $P_{I-II} > 0,05$; $\chi^2 = 0,8$	7,5% $*P_{II-III} < 0,05$; $\chi^2 = 42,9$	70,8% $*P_{I-III} < 0,05$; $\chi^2 = 63,6$

Примечание: различия достоверны ($p < 0,05$; $\chi^2 > 1$).

пробы с АТР являются важным критерием эффективности ПЛТБ.

Снижение чувствительности к АТР позволило сократить сроки диспансерного наблюдения группы детей с контролируемым ПЛТБ до 1 года после начала наблюдения.

Установлена высокая эффективность и безопасность контролируемого ПЛТБ, как у детей из очагов туберкулезной инфекции, так и при неустановленном туберкулезном контакте. Во избежание НЯ, перерывов в процессе ПЛТБ, целесообразно использовать контролируемое ПЛТБ с применением современных телемедицинских технологий.

Список литературы.

1. Овсянкина ЕС, Панова ЛВ, Хитева АЮ и др. *Причины поздней диагностики туберкулеза у подростков*. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019;64(1):76-80.
2. Усачева НЭ, Мякишева ТВ, Новиков ВЕ. *Иммунодиагностика туберкулезной инфекции у детей*. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2021;20(1): 101-106.
3. Ставицкая НВ. *Исследование генетических факторов у детей с латентной туберкулезной инфекцией*. Фундаментальные исследования. 2010;5:53-59.
4. Богородская ЕМ, Литвинов ВИ. *Латентная туберкулезная инфекция: место в спектре туберкулеза, проблемы*. Туберкулез и социально значимые заболевания. 2024;12(1):48-55.
5. Глушаков ИА, Лозовская МЭ, Гуткин МГ и др. *Латентная туберкулезная инфекция у детей и подростков: вопросы превентивного лечения*. Children's Medicine of the North-West. 2024;12(2): 187-194.
6. Baryakova TH, Pogostin BH, Langer R, et al. *Overcoming barriers to patient adherence: the case for developing innovative drug delivery systems*. Nat Rev Drug Discov. 2023;22(5):387–409.
7. Клинические рекомендации: *Латентная туберкулезная инфекция у детей*. Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров». 2024 <http://roftb.ru/structure/>
8. Tayal A, Kabra SK. Tuberculosis Preventive Treatment. Indian J Pediatr. 2024; 91:823–829. <https://doi.org/10.1007/s12098-023-04969-z>
9. Ходоренко ВА, Яровая ЮА, Лозовская МЭ, и др. *Оценка приверженности родителей к специфическому лечению детей, больных туберкулезом*. Children's medicine of the North-West. 2023; 11 (3): 125–130.

U.D.C.: 616.98:578.828BIJL:616.24-002]-078:57.083.3

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.18>

DYNAMICS OF FIBROSIS MARKERS ON THE BACKGROUND OF TB/HIV CO-INFECTION TREATMENT

¹Olga SHEVCHENKO, doctor of medical sciences, univer. professor,²Lilia TODORIKO, doctor of medical sciences, univer. professor,³Helen TUDOR, MD, PhD, member corr. of the AMS,¹Iryna OVCHARENKO, MD, PhD, univer. teacher,¹Sergiy OVCHARENKO, MD, PhD, univer. teacher,⁴Olga POHORIELOVA, MD, PhD,¹Kharkiv National Medical University, Ukraine²Bukovynian State Medical University, Ukraine³PMSI Institute of Phthisiopulmonology "Chiril Draganuic", Chisinau, Republic of Moldova⁴MNE of KRC "Regional Clinical Psychiatric Hospital No. 3", Kharkiv, Ukrainee-mail: os.shevchenko@knmu.edu.ua

Summary.

TB/HIV co-infection remains one of the biggest medical problems in Ukraine and the world. In tuberculosis, MTB stimulates immunocompetent cells to produce MMP-9, which destroys collagen fibers. The inhibitor of MMP-9 is TIMP-1, and the product of destruction of collagen fibers is oxyproline. In HIV/TB co-infection, the immune response is altered. Therefore, we performed a study of the levels of MMP-9, TIMP-1 and oxyproline in patients with MDR-TB with HIV co-infection. The comparison group included TB patients without HIV. Our research revealed that the level of MMP-9 in patients with MDR-TB remained stable during the study. In patients with HIV/TB co-infection, there is a violation of the regulation of the balance of MMP-9 and TIMP-1, which affects the processes of fibrosis and causes a severe disease course.

Key words: tuberculosis, HIV infection, matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, oxyproline.

Rezumat. Dinamica markelor de fibroza pe fundalul tratamentului co-infecției TB/HIV.

Co-infecția TB/HIV ramane una dintre cele mai mari probleme medicale din Ucraina si din lume. În tuberculoză, MBT stimulează celulele imunocompetente să producă MMP-9, care distruge fibrele de collagen. Inhibitorul MMP-9 este TIMP-1, iar produsul distrugerii fibrelor de collagen este hidroxiprolina. În co-infecția TB/HIV, răspunsul imun este modificat. Prin urmare, am efectuat un studiu al nivelurilor de MMP-9, TIMP-1 și hidroxiprolină la pacienții cu MDR-TB asociată cu co-infecție HIV. Grupul de comparație a inclus pacienți cu TB fără HIV. Cercetarea noastră a arătat că nivelul MMP-9 la pacienții cu MDR-TB a rămas stabil în timpul studiului. La pacienții cu co-infecție TB/HIV, există o încălcare a reglementării echilibrului MMP-9 și TIMP-1, care afectează procesele de fibroză și provoacă o evoluție severă a bolii.

Cuvinte cheie: Tuberculoză, infecție HIV, metaloproteinaza-9 matriceală, inhibitor tisular al metaloproteinazei-1, hidroxiprolină.

Introduction.

Tuberculosis (TB) and infection caused by the human immunodeficiency virus (HIV) currently remain one of the main urgent medical problems in the world and in Ukraine in particular [1]. The incidence of TB increased for the past 2 years, after an encouraging multi-year downward trend [2]. The HIV epidemic is also increasing in recent years. This disappointing epidemiological situation is deepened due to the military conflict in Ukraine, which leads to the displacement of large sections of the population both within the country and outside its borders, to a significant deterioration of their social status, and in some situations, to the impossibility of receiving medical care in time. All this contributes to the

deterioration of the epidemic situation in relation to each of these diseases separately, as well as in relation to HIV/TB co-infection.

It is well known that HIV affects the course of the tuberculosis process, and *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), in turn, affects the immune response in HIV patients. Thus, people living with HIV (PLHIV) have a 19 times higher risk of TB disease compared to people without HIV [1, 3]. In addition, the features of the immune response in people with HIV significantly affect the features of TB infection course. This applies to a smaller number of destructive forms of TB, the presence of the pathogen in sputum and the methods by which it can be found, differences in blood tests. First of all, with HIV, the amount of CD4 decreases,

which in turn inhibits an adequate immune response to MTB and creates conditions for the rapid progression of TB [3]. However, even with a normal level of CD4, people with HIV have a several times higher risk of developing TB. [4] Adaptive immunity in TB is triggered 6 weeks after infection and is manifested by the appearance of a positive tuberculin skin test. In the presence of HIV infection, this mechanism is inhibited due to a delayed reaction of CD4 T-lymphocytes in regional lymph nodes. It is known that MTB is able to influence the function of macrophages and change them according to their needs. [5] Monocytes from bone marrow and blood migrate to sites of infection and transform into tissue macrophages and dendritic cells. [6] T-lymphocytes, macrophages, monocytes and other immune cells, as well as MTB stimulate the synthesis of gelatinase B (matrix metalloproteinase-9 (MMP-9)), which destroys collagen, the breakdown product of which is oxyproline.

The purpose of the study was to compare dynamics of oxyproline, matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in patients with multidrug-resistant tuberculosis without HIV and with HIV/TB co-infection

Materials and methods.

The study included 56 patients with new multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) with bacterial excretion. The patients were divided into 2 groups: Group 1 (n=16) included patients with TB/HIV co-infection; Group II (n=40) included HIV-negative patients. In patients from group I, HIV was confirmed for the first time in their lives during an examination for TB. Patients from Group I did not receive antiretroviral treatment (ARVT) as according to the Order of the Ministry of Health of Ukraine No 1039, ARVT should start in 2-8 weeks after start of effective anti-tuberculosis treatment. [7] Antituberculosis treatment was provided according to the current orders of Ministry of Health of Ukraine.

The groups were similar by gender and age. In Group 1, the average age was 39 years, in group II - 37 years. The ratio of men to women in both groups was 1:1. All the patients were examined at the beginning of treatment and 2 months after the start of treatment. An examination included disease history, objective examination, routine clinical, biochemical, microbiological and instrumental methods of examination, levels of tissue markers of fibrosis, in particular, total oxyproline (OT), MMP-9, tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1).

Blood sampling was performed at the beginning and 2 months after the start of TB treatment. The determination of the levels of total oxyproline was carried out according to the method of P. N.

Sharayev (mg/L) according to the principle of the oxidative polycondensation reaction with subsequent quantitative determination of substances using a KFK-2 photoelectrocolorimeter (Ukraine) on the basis of the Department of Laboratory Diagnostics of the State University "Institute of Spine and Joint Pathology named after Prof. M. I. Sitenko National Academy of Sciences of Ukraine". Levels of MMP-9 and TIMP-1 were investigated by ELISA using standard test systems in the Central Research Laboratory of Kharkiv National Medical University.

Statistical data processing was performed using the Statistica for Windows software package. Spearman correlation coefficient was used to find correlations; Mann-Whitney coefficient was used to compare two independent samples; Wilcoxon coefficient was used to compare two dependent samples; descriptive statistics.

Results.

According to the orders of Ministry of Health of Ukraine regarding the management of TB cases, during the treatment, the effectiveness of the treatment is monitored by clinical, laboratory and X-ray indicators.

At the beginning of treatment, bacterial excretion confirmed by culture was observed in 100% of patients in both groups. However, microscopy was positive in 50% of patients with HIV/TB co-infection and in 90% of patients without TB. After 2 months of treatment in Group 1, the number of patients with bacterial excretion decreased to 25%, i.e. bacterioscopically, the number of patients with bacterial excretion decreased by 2 times, and culturally by 4 times. In Group 2, the number of patients with bacterial excretion also decreased: 42% of positive results were obtained microscopically, and 47% of culture results, which is almost 2 times less than at the beginning of treatment. According to chest X-ray, at the beginning of treatment, 50% of patients from Group 1 and 95% from Group 2 had destruction of pulmonary tissue. According to the TB case management protocol, a chest X-ray control performed 4 months after the treatment onset. Thus, positive dynamics in the form of resorption and compaction was observed in 25% of patients in Group 1 and in 50% of patients in Group 2. The results of the levels of the studied indicators in the dynamics are shown in the Table 1.

As can be seen from the table, at the beginning of treatment, the MMP-9 in Group 1 was 11% lower than in Group 2. During 2 months of treatment, its level increased significantly in Group 1 by 18.4%. (Fig. 1). In Group 2 it almost did not change during the study. At the beginning of treatment, the level of TIMP-1 differed significantly between groups

Table 1.

Median levels of fibrosis markers in groups at baseline and after 2 months of treatment

		MMP-9 (ng/mL)	TIMP-1 (ng/mL)	Total oxyproline (mg/L)
Group	Blood sample	Me	Me	Me
I	1	326,5	154,6	3,95
	2	386,4	174	5,2
II	1	361,4	127,8	3,33
	2	363,2	160,2	3,15

and was 17.3% higher in Group 1. (Fig. 2) After 2 months of treatment, the level of TIMP-1 increased significantly in both groups: in Group 1 by 12.5% (Fig. 3), and in Group 2 by 25%. (Fig. 4)

The level of TO in Group 1 at the beginning of treatment was higher and reliably increased by 31.6% in 2 months (Fig. 5). In Group 2, at the beginning of treatment, the level of TO was lower by 18.6% compared to Group 1, and during 2 months of treatment, the substance did not change (it decreased by 5%). After 2 months of treatment, the significant difference in TO levels between groups was 1.7 times.

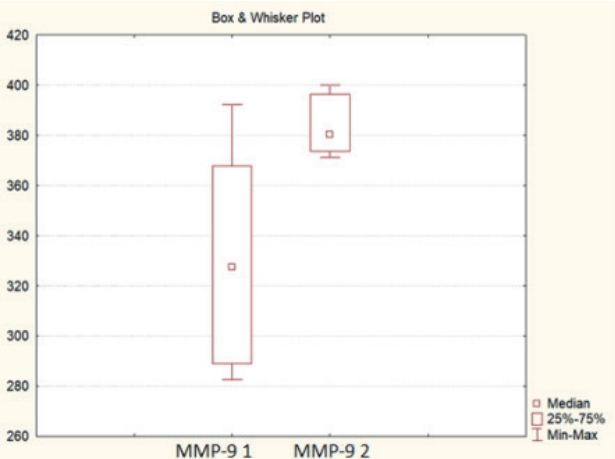


Figure 1. Dynamics of MMP-9 in Group 1.

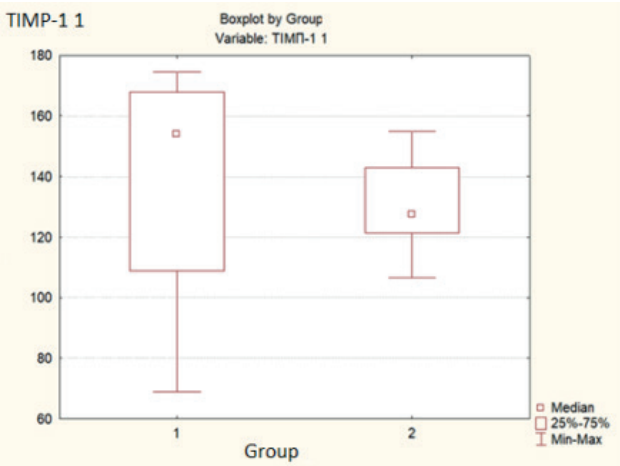


Figure 2. Difference of TIMP-1 between groups at the treatment onset.

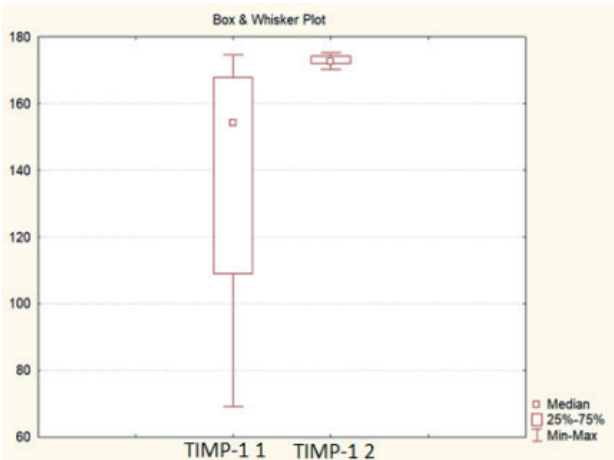


Figure 3 Dynamics of TIMP-1 in Group 1.

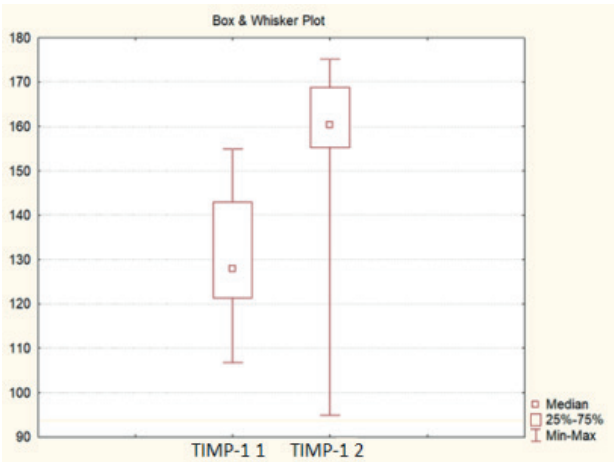


Figure 4. Dynamics of TIMP-1 in Group 2

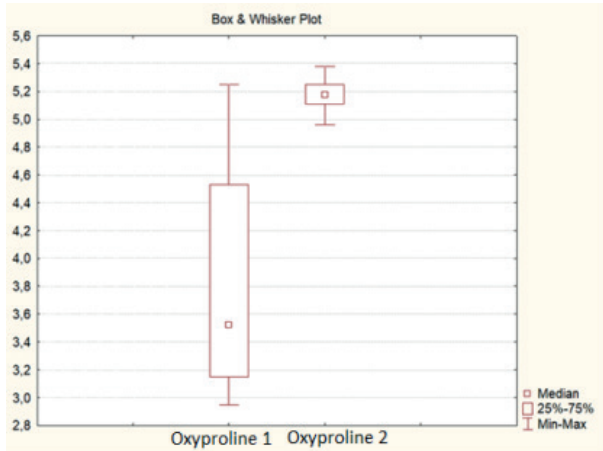


Figure 5. Dynamics of TO in Group 1.

Discussion.

Under physiological conditions, MMP-9 activity is regulated by TIMP-1, which is a specific inhibitor for this MMP. Under normal conditions, lung cells do not express MMP-9. [8, 9] During infectious and inflammatory processes, bronchial epithelial cells, alveolar cells, smooth muscle cells, and fibroblasts begin to synthesize MMP-9. In TB patients, MTB is able to stimulate the expression of MMP-9 in the host's body. The level of MMP-9 can be three times higher than that of healthy individuals. [8, 9] Our research revealed that the level of MMP-9 in Group 2 remained stable throughout the study, which was achieved by increasing the level of TIMP-1. This is confirmed by the direct correlation of mean strength ($+0.45$, $p < 0.05$) at the beginning of treatment, and the strengthening of this relationship after 2 months of treatment ($+0.77$, $p < 0.05$).

In pathological conditions, lower levels of oxyproline are maintained due to more adequate regulation of MMP-9 secretion by its inhibitor [10]. The balance between the breakdown and synthesis of collagen depends on these processes. In Group 2, oxyproline levels are lower throughout the study compared to Group 1. This is confirmed by a direct correlation of medium strength ($+0.55$, $p < 0.05$), which disappears after 2 months. These processes are accompanied by positive dynamics of the disease in Group 2, which is confirmed by laboratory and X-ray data. Thus, bacterial excretion, which was determined microscopically and culturally, decreased twice, and positive X-ray dynamics was obtained during the follow-up examination in 50% of patients of Group 2. At the beginning of treatment in Group 1, a strong inverse correlation between the levels of MMP-9 and TO was found (-0.85 , $p < 0.05$). That is, the higher the level of MMP-9 in a particular patient, the lower the level of TO, and vice versa, with a low level of MMP-9, there will be a high level of TO. MMP-9 should be used for the formation of TO. This correlation indicates the atypicality and imbalance of these processes against the background of HIV. In patients from Group 1 compared to Group 2, the level of MMP-9 is unstable and increases during 2 months, and the increase in TIMP-1 by 12.5% in dynamics is not able to inhibit the increased production of MMP-9 (Fig. 3). The result is a higher level of oxyproline during the study and a significant increase of TO by 31.6% at 2 months of the study, which causes a decrease in the ability to rebuild connective tissue. This is confirmed by laboratory and X-ray examination. Thus, positive X-ray dynamics was observed in only 25% of patients, which is 2 times

less compared to Group 2. Although the number of bacterial isolates in Group 1 decreased by 2 times after 2 months, the weaker positive X-ray dynamics against the background of 100% bilateral spread of processes is a sign of generalization of the process in most patients from this group. This indicates the preservation of MTB activity and the inability of the cellular immunity to localize the TB process.

Thus, in patients with HIV/TB co-infection, there is a violation of the regulation of the balance of MMP-9 and TIMP-1, which affects the processes of fibrosis and causes a severe course of the disease.

Conclusions.

In MDR-TB patients who did not have HIV infection, the processes of lung tissue reorganization are more typical and the balance of MMP-9, TIMP-1 and oxyproline levels is seen, which promotes fibrosis to limit specific inflammation in the pulmonary tissue. In MDR-TB patients with HIV-TB co-infection, there is an imbalance of fibrosis factors, which entails the impossibility of limiting specific inflammation and leads to the generalization of the tuberculosis process.

References.

1. Walker, N. F., Wilkinson, K. A., Meintjes, G., Tezera, L. B., Goliath, R., Peyper, J. M., Tadokera, R., Opondo, C., Coussens, A. K., Wilkinson, R. J., Friedland, J. S., & Elkington P. T. *Matrix Degradation in Human Immunodeficiency Virus Type 1-Associated Tuberculosis and Tuberculosis Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome: A Prospective Observational Study*. Clin Infect Dis., 2017, 65 (1): 121–132.
2. Analytical and statistical handbook of the State Statistics Center of Ukraine. Kyiv. 2022. p. 29.
3. Cadena, A. M., Flynn, J. A., & Fortune, S. M. 2016. *The Importance of First Impressions: Early Events in Mycobacterium tuberculosis Infection Influence Outcome*. MBio, 7 (2). doi: 10.1128/mBio.00342-16.
4. Ravimohan, S., Tamuhla, N., Shiang-Ju Kung, S.-J., Nfanyana, K., Steenhoff, A. P., Gross, R., Weissman, D., & Bisson, G. P. 2016. *Tuberculosis-Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome and Impaired Lung Function Among Advanced HIV/TB Co-infected Patients Initiating Antiretroviral Therapy*. eBioMed., 3: 100-107.
5. Auld, S. C., & Staitieh, B. S. 2020. *HIV and the tuberculosis "set point": how HIV impairs alveolar macrophage responses to tuberculosis and sets the stage for progressive disease*. Retrovirology, 17. doi: 10.1186/s12977-020-00540-2
6. Gordon, S., Plüddemann, A., & Estrada F. M. 2014. *Macrophage heterogeneity in tissues: phenotypic diversity and functions*. Immunological Reviews, 262 (1): 36-55.
7. Order of the Ministry of Health of Ukraine of 04.09.2014 No. 1039 "On Approval and Implementation of Medical and Technological Documents on Standardization of

- Medical Care for Co-Infection (Tuberculosis/HIV/AIDS)*". Kyiv. 2014. P. 39. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1039282-14/print>
8. Damayanti A., Subiyanto P., & Pratiwi A. B. 2019. *Nonlinear system identification model of the spread of TB disease using the genetic algorithm and multilayer perceptron. The 2nd International Conference on Mathematics: Education, Theory, and Application [Internet]; Sukoharjo, Indonesia.* Journal of Physics: Conf. Series. 1306. <https://tinyurl.com/y4rwf5ef>.
 9. Lu P., Liu Q., & Martinez, L. 2017. *Time to sputum culture conversion and treatment outcome of patients with multidrug resistant tuberculosis: a prospective cohort study from urban China.* Eur. Respir. J., 49 (3): P. 1601558.
 10. Nkamba, L. N., Manga, T. T., & Agouanet F. 2019. *Mathematical model to assess vaccination and effective contact rate impact in the spread of tuberculosis.* J. Biol. Dyn., 13 (1): 26-42.

C.Z.U.: 612.017 : 616.993 : 576.8.077.3 : 616.2 - 053
DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.19>

REACTIVITATEA IMUNOLOGICĂ ŞI ALERGOLOGICĂ LA COPII CU TOXOCAROZA ASOCIATĂ CU AFECŢIUNI RESPIRATORII: EFECTUL TRATAMENTULUI COMPLEX

Corina ROTARU-LUNGU, cercet. ştiinţific

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie “Chiril Draganiuc”, Chişinău, Republica Moldova

e-mail: korina_rotaru@yahoo.com

Rezumat.

Toxocaroza, o helmintozaonoză provocată de *Toxocara canis* şi *Toxocara cati*, afectează în special copiii, care sunt mai predispuşi la infectare din cauza expunerii la medii contaminate. Studiul a inclus 50 de copii, diagnosticul fiind confirmat prin testare ELISA, iar tratamentele utilizate au fost Albendazol, atât în monoterapie, cât şi în combinaţie cu Proteflazid. Rezultatele au arătat o reducere semnificativă a simptomelor respiratorii, a nivelurilor de eozinofile şi a anticorpilor specifici după tratament, cu efecte mai pronunţate în grupul care a primit tratamentul combinat. Concluziile studiului sugerează că abordările terapeutice combinate pot optimiza gestionarea toxocarozii la copii, îmbunătăţind astfel răspunsul imunologic.

Cuvinte-cheie: toxocaroza, răspuns imunologic, abordări terapeutice, copii.

Abstract. Immunological and allergic reactivity in children with toxocariasis and respiratory conditions: the effect of combined treatment.

Toxocariasis, a helminthic disease caused by *Toxocara canis* and *Toxocara cati*, primarily affects children, who are more susceptible to infection due to exposure to contaminated environments. The study included 50 children, with diagnosis confirmed through ELISA testing, and the treatments used were Albendazole, both in monotherapy and in combination with Proteflazid. The results showed a significant reduction in respiratory symptoms, levels of eosinophils, and specific antibodies after treatment, with more pronounced effects in the group receiving the combined treatment. The conclusions of the study suggest that combined therapeutic approaches may optimize the management of toxocariasis in children, thereby improving the immunological response.

Key words: toxocariasis, immune response, therapeutic approaches, children.

Резюме. Иммунологическая и аллергическая реактивность у детей с токсокарозом ассоциированным с респираторными заболеваниями: эффект комплексного лечения.

Токсокароз, гельминтоз, вызванный заражением *Toxocara canis* и *Toxocara cati*, преимущественно заражаются дети, поскольку они более подвержены контакту с загрязнённой средой. В исследование были включены 50 детей, диагноз был подтвержден методом ELISA, а для лечения применяли Альбендазол как в монотерапии, так и в сочетании с Протефлазидом. Результаты показали значительное снижение респираторных симптомов, а также уровней эозинофилов и специфических антител после лечения, при этом более выраженные эффекты наблюдались в группе, получавшей комбинированное лечение. Результаты исследования показывают, что комбинированный терапевтический подход оптимизирует лечение токсокароза у детей, тем самым улучшая иммунологический ответ.

Ключевые слова: токсокароз, иммунный ответ, лечение, дети.

Introducere.

Toxocaroza umană reprezintă o helmintozaonoză cauzată de infestarea cu nematozii *Toxocara canis* (*T. canis*) şi *Toxocara cati* (*T. cati*) [1, 7]. Boala a fost iniţial descrisă în anii 1950 şi a fost considerată mult timp rară la copii. Studiile recente subliniază, însă, că toxocaroza este una dintre cele mai răspândite infecţii parazitare cu nematode la nivel global, sugerând o posibilă subestimare a impactului său.

Seroepidemiologia toxocarozii reprezintă o provocare globală pentru specialiştii din diferite

ţări [6], distribuţia 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. Cele mai mari rate de seroprevalenţă au fost înregistrate în ţările africane (37,7%), Asia de Sud-Est (34,1%), Malaezia şi Venezuela (75,9%) [1, 6].

Conform paradigmelor contemporane, toxocaroza este definită ca o infecţie parazitară ce se caracterizează printr-o patogeneză complexă, implicând o serie

de reacții patologice interdependente. Acestea sunt determinate atât de acțiunea mecanică a larvelor de helminți asupra țesuturilor gazdei, cât și de răspunsul imun adaptiv al organismului uman. Sensibilizarea organismului la antigenii excretori-secretori și somatici ai parazitului joacă un rol central, iar răspunsul imun al gazdei implică predominant limfocitele T helper de tip 2 (Th2) și de tip 1 (Th1), deși contribuția exactă a fiecărui tip de limfocit rămâne incomplet elucidată. În acest context, invazia declanșează atât răspunsuri imune nespecifice, cât și specifice, rezultând în reacții alergice și modificări tisulare [3, 8, 10].

Copiii reprezintă principala categorie de risc, datorită unor comportamente specifice precum geofagia, lipsa unei igiene corespunzătoare, contactul frecvent cu animale și o supraveghere parentală insuficientă [3, 10].

Transmiterea la om se realizează prin ingestia accidentală a ouălor embrionate de *Toxocara*, care se găsesc în solul contaminat. În stomac, ouăle eliberează larve care migrează către diverse țesuturi, generând reacții inflamatorii și alergice la nivelul organelor afectate, cum ar fi ochii, plămânii, ficatul și creierul [2, 4, 5].

Clinic, toxocaroză se manifestă sub cinci forme clinice: sistemică (sindromul larva migrans visceral – LMV), oculară (sindromul larva migrans ocular – LMO), neurologică (sindromul larva migrans neurologic – LMN), latentă și asimptomatică. Forma LMV este caracterizată prin hepatomegalie, splenomegalie, limfadenopatie periferică și afectare pulmonară [5, 7]. Prezentarea clinică a infecției depinde de mai mulți factori, inclusiv de intensitatea infestării, localizarea larvelor, reinfectare, eficiența sistemului imunitar al gazdei și vârsta copilului [9].

Scopul cercetării a fost de a analiza particularitățile reactivității imunologice și alergologice la copii diagnosticați cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii, în contextul tratamentului complex.

Materiale și metode.

Studiul a inclus 50 de copii, cu vârste cuprinse între 1 și 18 ani, care au fost evaluați atât clinic, cât și paraclinic. Vârsta medie a participanților în cadrul grupului de studiu a fost de $7,6 \pm 0,6$ ani. Diagnosticul de toxocaroză a fost confirmat în toate cazurile prin testul imunosorbent legat de enzimă (ELISA), care a avut o rată de sensibilitate de 100%, urmat de confirmarea prin imunoblotting.

Schema de examinare a cuprins o serie de teste destinate evaluării reactivității imunologice și alergologice, printre care hemoleucograma, nivelul de imunoglobulină E (IgE), complexe imune circulante (CIC), indicele leucocitar simplificat al

alergiei (ILAS), indicele leucocitar de intoxicație Kalf-Kalif (ILIK), indicele de adaptare (IA), evaluarea parametrilor sistemului fagocitar (numărul fagocitelor (NF), indicele fagocitar (IF), testul NBT (nitrobluetetrazolium)).

În cadrul terapiei antiparazitare, s-a administrat Albendazol, în doză de 10 mg/kg/zi, în două prize egale, în timpul meselor, timp de 10 zile. Prin aplicarea metodei randomizării, copiii au fost divizați în două subgrupuri, conform schemelor de tratament: primul subgrup (27 de persoane) a primit doar Albendazol (subgrupul A), iar al doilea subgrup (23 de persoane) a beneficiat de tratament combinat cu Albendazol și Proteflazid (subgrupul A+P), administrat în scopul reducerii intoxicației endogene. Doza de Proteflazid a fost ajustată în funcție de vârstă, conform schemei standard, și a continuat timp de 14 zile după finalizarea terapiei antiparazitare, conform dozelor recomandate.

Procesarea statistică a materialului cifric obținut a inclus determinarea mediei (M) și devierii standard (SD). La compararea indicilor între loturi discrepanța era considerată semnificativă, când valoarea lui $p < 0,05$.

Rezultate și discuții.

Ambele protocoale terapeutice au demonstrat eficacitate în reducerea manifestărilor clinice și a markerilor biologici asociați infecției cu *T. canis*. Cu toate acestea, subgrupul tratat cu Albendazol și Proteflazid a înregistrat îmbunătățiri semnificative în ceea ce privește simptomele respiratorii, nivelurile de eozinofile și nivelul de anticorpi anti-*T. canis* IgG după tratament (tab.1).

Comparând categoria de copii din ambele subgrupuri care s-au recuperat complet după administrarea tratamentului, se observă diferențe semnificative în evoluția nivelurilor de anticorpi anti-*T. canis* IgG. În subgrupul A+P, valoarea medie a anticorpilor anti-*T. canis* IgG s-a redus de trei ori, de la $50,2 \pm 7,93$ la $15,54 \pm 3,1$. În schimb, la copiii tratați doar cu Albendazol, valoarea medie a anticorpilor anti-*T. canis* IgG s-a redus de două ori, de la $43,3 \pm 8,6$ la $20,1 \pm 4,6$ (tab. 1).

Dinamica pozitivă mai accentuată la pacienții care au primit tratament combinat poate fi explicată prin reducerea stimulării antigenice a organismului, datorită scăderii numărului de larve din țesuturi și organe, fapt confirmat de studiile experimentale [3, 8, 10].

Într-un context opus, în categoria copiilor la care tratamentul nu a dat rezultate și a presupus repetarea curei de tratament, această valoare s-a dublat. Acest fapt sugerează o rezistență mai accentuată la infecție în rândul copiilor din subgrupul 2, comparativ cu cei din subgrupul 1, unde nivelul de anticorpi a rămas neschimbat.

Tabelul 1.

Evaluarea eficacității tratamentului și impactul schemelor terapeutice asupra simptomelor respiratorii și markerilor biologici în infecția cu *Toxocara canis*

subgrup	schema de tratament	numărul (abs./%)		Indici până și după 1 cură de tratament					
				simptome respiratorii (abs)		eozinofile, %		anti- <i>T. canis</i> IgG (NTU)	
				până	după	până	după	până	după
1 (n=27)	Albendazol	însănătoșire	7 (26%)	7	0	12,3±2,9	4,7±1,9●	43,3±8,6	20,1±4,6■
		ameliorare	16 (59%)	16	7	6,9±1,4	3,1±0,5●	36,3±4,7	10,0±1,4■
		lipsa efectului	4 (15%)	4	4	12,3±4,8	11,5±3,8	50,5±23,4	49,9±9,9
2 (n=23)	Albendazol + Proteflazid	însănătoșire	13 (57%)	13	0	8,3±1,7	3,6±0,5●	50,2±7,93	15,5±3,1■
		ameliorare	7 (30%)	7	3	3,9±1,4	3,0±0,6	33,2±11,1	16,6±3,4
		lipsa efectului	3 (13%)	3	2	4,3±2,5	6,0±0,7	28,8±14,9	43,4±16,9

- indicele veridicității pentru eozinofile până și după tratament
- indicele veridicității pentru anti-*T. canis* IgG până și după tratament

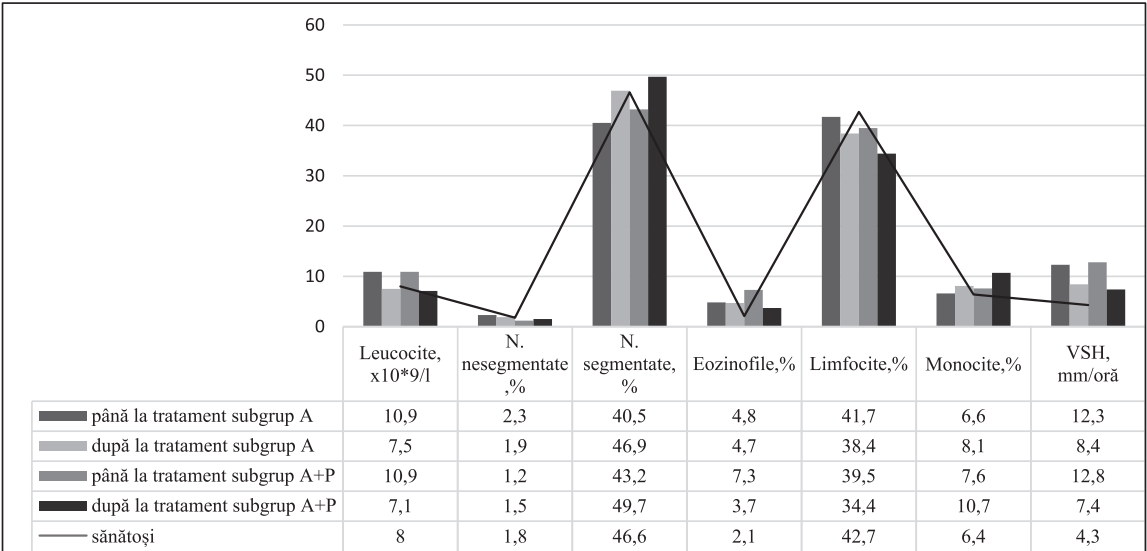


Figura 1. Evaluarea comparativă a parametrilor formulei leucocitare înainte și după tratament în subgrupurile investigate.

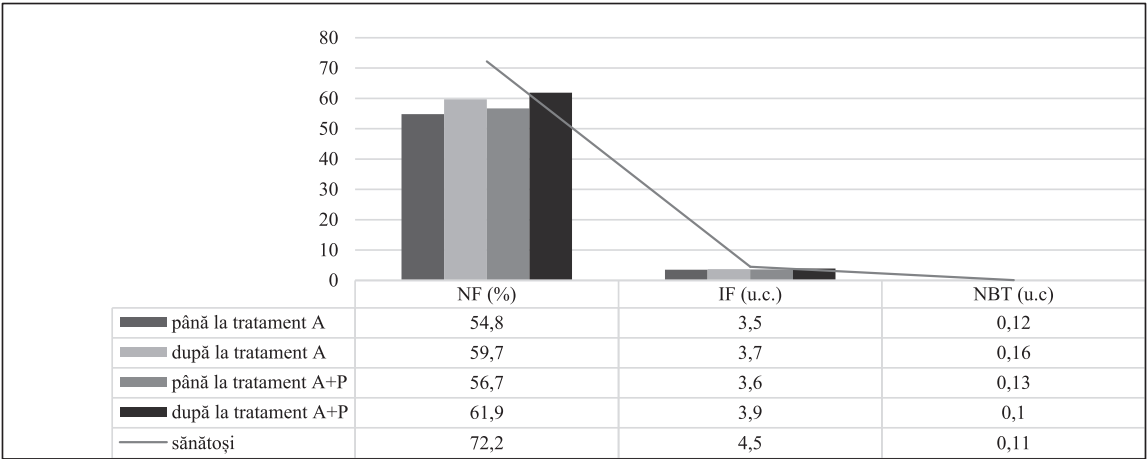


Figura 2. Parametrii sistemului fagocitar pentru subgrupurile incluse în studiu.

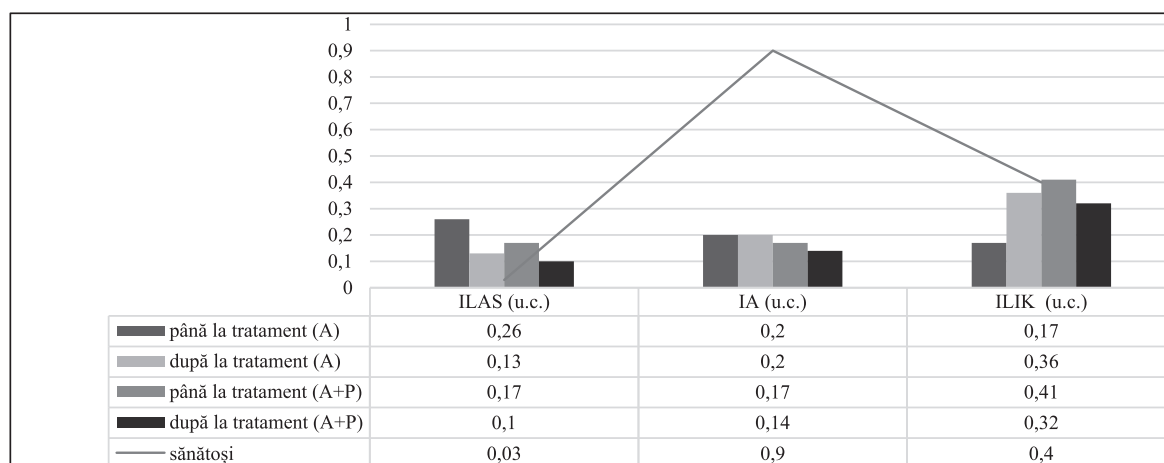


Figura 3. Parametrii indicilor formulei leucocitare în subgrupurile investigate.

Tratamentul a determinat o scădere semnificativă a numărului de leucocite în ambele subgrupuri, însoțită de creșteri semnificative ale procentajului de neutrofile segmentate ($p<0,05$), indicând activarea răspunsului imun specific asociat tratamentului. Nivelul eozinofilelor a scăzut semnificativ în ambele subgrupuri după tratament ($p<0,05$). În subgrupul A+P s-a observat o reducere semnificativă a procentului de eozinofile (de la $7,3\pm 1,1\%$ la $3,7\pm 0,4\%$, $p<0,05$) și o îmbunătățire pronunțată a capacității fagocitare, cu creșteri semnificative ale procentajului de neutrofile segmentate și monocite după tratament ($p<0,05$). Scăderea eozinofilelor, împreună cu reducerea semnificativă a valorilor VSH ($p<0,05$), susține concluzia privind diminuarea inflamației și a reacțiilor alergice asociate (fig. 1).

Nivelurile totale de IgE și CIC au fost evaluate în cele două subgrupuri de pacienți, înainte și după tratament. În cazul toxocarozii, IgE induce degranularea mastocitelor și contribuie la atașarea eozinofilelor la paraziți, ceea ce amplifică inflamația asociată bolii. Pe de altă parte, nivelurile crescute ale CIC constituie o manifestare a intoxicației endogene în cazurile de toxocaroză.

În subgrupul A, valoarea medie a IgE a scăzut de la $146,3\pm 20,6$ UI/ml la $115,7\pm 16,9$ UI/ml ($p>0,05$), iar valoarea medie a CIC a prezentat o reducere semnificativă, de la $27,0\pm 2,6$ u.d.o. înainte de tratament la $17,0\pm 2,5$ u.d.o. după tratament ($p<0,05$). Terapia combinată (A+P) a produs o scădere suplimentară a nivelului de IgE, de la $97,9\pm 34,2$ la $69,8\pm 15,2$ UI/ml ($p>0,05$) și o reducere semnificativă a valorii medii a CIC, de la $41\pm 3,1$ la $23\pm 2,1$ u.d.o. ($p<0,01$). Aceste rezultate evidențiază eficacitatea integrării preparatului imunotrop în reducerea intoxicației endogene și în controlul reacțiilor inflamatorii și alergice, asociate cu prezența eozinofilelor.

Analizând indicii NF și IF, s-a observat creșterea valorilor medii post – tratament în cazul subgrupului A+P ($p<0,05$). Subgrupul A nu a prezentat creșteri semnificative ale indicelui NF ($p<0,05$), iar pentru indicele IF, deși s-a observat o creștere a valorii medii, aceasta nu a atins semnificație statistică (fig. 2).

Indicele NBT nu a înregistrat diferențe semnificative între valorile dinainte și de după tratament ($p>0,05$). Deși nu au fost observate diferențe semnificative între subgrupele de tratament în ceea ce privește schimbările valorilor NBT, există variații individuale în răspunsul la tratament în cadrul fiecărui subgrup (fig. 2).

Analiza indicilor formulei leucocitare din subgrupurile investigate înainte și după tratament a evidențiat beneficii notabile în subgrupul A+P (fig. 3). După tratament, s-a observat o scădere semnificativă a nivelului ILAS (de la $0,17\pm 0,03$ la $0,1\pm 0,01$, $p<0,05$) față de valoarea inițială. În ceea ce privește indicii IA și ILIK, nu au existat diferențe semnificative între cele două subgrupuri, nici înainte, nici după tratament ($p>0,05$). Totuși, prin evaluarea activării sistemului imunitar cu ajutorul indicelui IA, în subgrupul A+P se remarcă o reducere a acestei activări (de la $0,17\pm 0,02$ la $0,14\pm 0,01$), sugerând că tratamentul imunotrop contribuie la o reglare mai echilibrată a activității imune și reduce riscul unei activări excesive sau necontrolate a sistemului imunitar.

Concluzii.

Integrarea terapiei imunotrope în schema terapeutică a contribuit la reducerea răspunsului imun specific și la un management mai eficient al infecției parazitare. Includerea Proteflazidului în schema terapiei antiparazitare s-a dovedit benefică prin creșterea tolerabilității și eficacității tratamentului, favorizând o regresie mai rapidă a manifestărilor clinice și de laborator ale infestației. Impactul pozitiv

asupra nivelurilor de eozinofile și IgE evidențiază rolul acestui protocol în gestionarea răspunsului alergic, iar reducerea semnificativă a titrurilor de anticorpi IgG anti-*T. canis* după tratament indică o eficiență sporită în controlul infecției. Astfel, terapia combinată exercită un efect sinergic, îmbunătățind răspunsul imunologic al organismului în combaterea infecției cu *Toxocara canis*.

Evaluarea eficienței diferitelor strategii terapeutice pentru controlul reacțiilor imune și inflamatorii asociate infecției cu *Toxocara* contribuie la o înțelegere aprofundată a patogenezei toxocarozelor și la dezvoltarea unor abordări terapeutice mai eficiente.

Bibliografie,

- Chieffi P.P., Zevallos Lescano S.A., Rodrigues E., Fonseca G., Vieira dos Santos S. *Human toxocariasis: 2010 to 2020. Contributions from Brazilian Researchers*. Research and Reports in Tropical Medicine, 2021; 12:81-91.
- Chen J., Liu Q., Liu G.H., Zheng W.B., Hong S.J., Sugiyama H., Zhu X.Q., Elsheikha H.M. *Toxocariasis: a silent threat with a progressive public health impact*. Infect Dis Poverty, 2018; 7(1): p. 59.
- Fillaux J., Magnaval J-F. *Laboratory diagnosis of human toxocariasis*. Vet Parasitol., 2013; 193(4):327-36.
- Hombu A., Yoshida A., Kikuchi T., Nagayasu E., Kuroki M., Maruyama H. *Treatment of larva migrans syndrome with long-term administration of Albendazole*. J. Microbiol. Immunol. Infect., 2019; 52:100-5.
- Placinta Gh. *Monoinvasion with Toxocara canis in children*. The Moldovan medical Journal, 2018; 61(2):17-20.
- Rostami A., Riahi S.M., Holland C.V., Taghipour A., et al. *Seroprevalence estimates for toxocariasis in people worldwide: A systematic review and meta-analysis*. PLOS Negl Trop Dis., 2019; 13(12):e0007809.
- Rotaru-Lungu C. *Caracteristica clinico – imunologică a toxocarozelor asociată cu maladii respiratorii la copii*. Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale. Chișinău, 2024, 194 p.
- Șciuca S., Ghinda S., Gudumac V., Tomacinschii C. *Sistemul imun și metode de diagnostic în imunologie*. Recomandare metodică. Chișinău, 2018, 74 p.
- Wiśniewska-Ligier M., Woźniakowska-Geśicka T., Sobolewska-Dryjańska J. et al. *Analysis of the course and treatment of toxocariasis in children-a long-term observation*. Parasitol Res., 2012; 110:2363–71.
- Гилмуллина Ф. С. *Клинико-эпидемиологические особенности, диагностика и лечение токсокароза у детей*. Практическая медицина, 2019; 8(17):58-61.

C.Z.U.: 616.22-006-089

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.20>

CHIRURGIA PRIN ENDOSCOPIE FLEXIBILĂ LASER A CANCERULUI GLOTIC PRECOCE CU AFECTAREA COMISURII ANTERIOARE

Petru GURĂU, dr. în șt. med., asist. univer.,

Oleg ARNAUT, dr. hab. în șt. med., conf. univer.,

Eusebiu SENCU, dr. în șt. med., conf. univer.,

Dumitru SOFRONI, dr. hab. în șt. med., prof. univer., membru-cor. al AȘM,

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: pgurau@gmail.com

Rezumat.

Chirurgia prin endoscopie flexibilă laser (CEFL) a fost efectuată la 60 pacienți cu cancer glotic precoce cu afectarea comisurii anterioare (CA), care au fost observați timp de 5 ani după intervenție chirurgicală. CEFL a cancerului glotic cu afectarea CA demonstrează rezultate oncologice comparabile cu radioterapia și microchirurgia laser transorală și poate fi aplicată ca alternativă metodelor tradiționale. Afectarea tumorală a CA reduce rezultatele oncologice ale CEFL a cancerului glotic precoce.

Summary. Flexible endoscopic laser surgery of early glottic carcinoma affecting the anterior commissure.

Flexible endoscopic laser surgery (FELS) was performed on sixty patients with early glottic carcinoma affecting the anterior commissure (AC) that were followed up 5 years after surgical intervention. FELS of glottic carcinoma affecting the AC demonstrates comparable oncological outcomes related to RT and transoral laser microsurgery and can be applied as an alternative to the traditional methods of treatment. Tumoral affection of the AC reduces oncological outcomes of FELS of early glottic carcinoma.

Резюме. Гибкая эндоскопическая лазерная хирургия раннего рака среднего отдела гортани, поражающего переднюю комиссуру.

Гибкая эндоскопическая лазерная хирургия (ГЭЛХ) была проведена 60 пациентам с ранним раком среднего отдела гортани, поражающим ПК, которые были прослежены в течение 5 лет после хирургического вмешательства. ГЭЛХ раннего рака среднего отдела гортани, поражающего ПК, демонстрирует онкологические результаты, сравнимые с ЛТ и трансоральной лазерной микрохирургией и может быть предложена в качестве альтернативы традиционным методам лечения. Опухолевое поражение ПК ухудшает онкологические результаты ГЭЛХ раннего рака среднего отдела гортани.

Introducere.

Cancerul laringian reprezintă 30-50% din toate cancerele regiunii capului și gâtului [1]. Circa 75% din carcinoamele laringiene sunt localizate în regiunea glotică [2,3]. Managementul carcinomului glotic cu afectarea comisurii anterioare (CA) este controversat [4,5]. Indiferent de metoda terapeutică aplicată, afectarea tumorală a comisurii anterioare (în special, pentru tumori infiltrative și exulcerate) este considerată drept factor prognostic nefavorabil, iar rata de recidivă atinge până la 70% [1,6-10]. Microchirurgia laser transorală (MCLT), fiind la moment standardul de aur în managementul chirurgical al cancerului glotic precoce, în unele cazuri e imposibilă din cauza anatomiei dificile și expunerii inadecvate a leziunii, localizate în regiunea CA, rezultând în întreruperea procedurii sau rezecție inadecvată [11,12]. Unii specialiști consideră extinderea tumorii pe CA ca o

contraindicație pentru tratament endoscopic [11,12]. Chirurgia prin endoscopie flexibilă laser (CEFL) poate depăși unele limitări ale MCLT și ar putea fi o alternativă pentru pacienți care preferă chirurgia laringiana de ambulator.

Scop.

Obiectivul studiului a fost evaluarea eficienței oncologice de termen lung a CEFL în tratamentul cancerului glotic T1-T2 cu afectarea CA.

Material și metode.

CEFL a fost efectuată la 134 pacienți cu cancer glotic T1-T2 în perioada 1993-2023. În studiu au fost incluși pacienții (n=90) care au putut fi observați cel puțin 5 ani după intervenție chirurgicală. Afectarea CA a fost înregistrată la 60 (66.7%) din pacienții incluși în studiu.

Chirurgia laringiană a fost efectuată utilizând un bronhoscop flexibil terapeutic, laserul Nd:YAG

(lungimea de undă – 1064 nm), ansă diatermică și forceps pentru biopsie.

Următoarele criterii au fost analizate pentru aprecierea eficienței oncologice de lungă durată (5 ani): control definitiv al bolii (CDB); supraviețuire generală (SG); control local (CL): dispariția tumorii primare și metastazelor în limfonodulii regionali fără recidivă locoregională; supraviețuire fără recidivă (SFRC); control definitiv al bolii doar cu CLEF (CDB CLEF); vindecare cu păstrarea laringelui (VPL); deces în urma bolii de bază (DB); recidivă locală (RcL): RcL include tumori recidivante și tumori restante/persistente.

Rezultate.

Șaizeci de pacienți cu afectarea CA au corespuns criteriilor de selecție pentru studiu: bărbați - 54, femei - 6, cu vârsta de 34-83 ani. Structura histologică a tumorilor a fost reprezentată de carcinom scuamocelular – 49 (81.7%), carcinom verucos – 9 (15%), carcinom verucos în varianta hibridă – 2 (3.3%). Tumora primară a fost înregistrată în 56 (93.3%) din cazuri, iar 4 pacienți (6.7%) s-au prezentat cu tumora recidivantă sau persistentă după radioterapie (RT). În funcție de extindere tumorală, la 24 pacienți (40%) a fost diagnosticată tumoră în stadiul T1b (carcinom al corzii vocale cu afectarea CA a fost stadializat ca T1b), iar la 36 pacienți (60%) – T2 (din cauza extinderii supraglotice sau/și subglotice a tumorii fără afectarea mobilității corzii vocale).

În 41 din cazuri (68.3%) a fost aplicat doar tratamentul endoscopic, iar în celelalte 19 cazuri (toate T2) a fost aplicată și RT postoperatorie în doza de 22-60 Gy. Au fost aplicate următoarele tehnici endoscopice: ablație laser Nd:YAG – în 39 (65%) de cazuri, și ablație laser precedată de excizie tumorală cu ansa diatermică – în 21 (35%) de cazuri. Intervenții sub anestezie locală topică cu respirație spontană au fost efectuate la 34 (56.7%) de pacienți, iar anestezia generală cu miorelaxare și ventilație cu jet de frecvență înaltă suprapusă (VJFÎS) a fost utilizată în 26 (43.3%) de cazuri.

Complicații în timpul sau după intervenție nu au fost. Supraviețuirea generală de 5 ani și controlul local, incluzând tratamentul de salvare, a fost obținut în 53/60 cazuri (88.1%). Vindicare fără recidivă (CL/SFRC) a fost obținută în 48 de cazuri (80.0%). Recidiva/persistența tumorii primare a fost înregistrată în 11 cazuri (18.3%). Tratament de salvare cu succes pentru recidiva tumorală a fost efectuat la 5/11 pacienți (45.5%): 2 pacienți au suportat CEFL repetată, RT de salvare a fost oferită la 1 pacient, iar 2 pacienți au fost supuși laringectomiei totale. Deces cauzat de boala principală a fost înregistrat în 7/60

cazuri (11.7%). Progresarea tumorii primare a fost observată în 6 din aceste cazuri, iar într-un caz a fost înregistrată metastazare ganglionară regională fără recidivă a tumorii primare. Vindecare cu păstrarea laringelui a fost obținută în 51/60 (85.0%) de cazuri. Controlul definitiv al bolii doar prin CEFL (fără tratament radiant sau/și chirurgical deschis de salvare) a fost obținut la 50/90 (83.3%) din pacienți. Comparând rezultatele obținute în lotul pacienților cu afectarea CA cu cele înregistrate în lotul pacienților fără afectarea CA, constatăm că afectarea comisurii anterioare înrăutățește rezultatele tratamentului (tabelul 1).

Tabelul 1.

Rezultatele de 5 ani ale tratamentului cancerului glotic în funcție de afectarea CA

Rezultate	Fără afectarea CA	Afectarea CA	Total (90)
CDB/SG	29/30 (96.7%)	53/60 (88.3%)	82/90 (91.1%)
CL/SFRC	27/30 (90.0%)	48/60 (80.0%)	75/90 (83.3%)
CDB CLEF	28/30 (93.3%)	50/60 (83.3%)	78/90 (86.7%)
VPL	29/30 (96.7%)	51/60 (85.0%)	80/90 (88.9%)
DB	1/30 (3.3%)	7/60 (11.7%)	8/90 (8.9%)
RcL	2/30 (6.7%)	11/60 (18.3%)	13/90 (14.4%)

Discuții.

Managementul carcinomului glotic cu afectarea CA este controversat [4,5]. Indiferent de metoda terapeutică aplicată (RT, laringectomia parțială, MCLT), afectarea tumorală a CA (în special, pentru tumori infiltrative și exulcerate) este considerată drept factor prognostic nefavorabil [1,6-10]. Alkan U, et al. (2017) raportează control local de 75% la 5 ani după MCLT pentru cancer glotic cu afectarea CA [1]. Bron LP, et al. (2001) menționează control local de 66% la 5 ani după RT pentru cancer glotic cu implicarea CA [7]. Pradhan SA, et al. (2003) raportează rata de recidivă de 35.7% după MCLT pentru cancer glotic cu afectarea CA [12], iar Balica NC, et al. (2016) menționează că, indiferent de metoda terapeutică aplicată (RT, laringectomia parțială, MCLT), în cancer glotic cu afectarea CA rata de recidivă e până la 70% [6].

În locul atașării corzilor vocale de cartilajul tiroid prin ligamentul Broyles lipsește pericondriul, prin urmare, unii autori consideră acest loc ca punctul vulnerabil care favorizează invazia tumorală a cartilajului tiroid, transformând tumora T1 în T4 [1,4]. Leziunile care afectează CA sunt deseori

substadializate, invazia cartilajului tiroid fiind omisă, fapt care conduce la tratamentul tumorilor T3-T4 ca cel al tumorilor T1-T2 cu rezultate nevavorabile în consecință [12]. În unele publicații, extinderea tumorii pe CA este considerată drept contraindicație pentru tratament endoscopic [11,12]. Pe de altă parte, alți specialiști consideră ligamentul Broyles ca factor de protecție a cartilajului tiroid și subliniază impactul negativ al implicării CA doar pentru tumori T2 care traversează CA în plan vertical [4,13,14]. Rata mai mare de recidivă a tumorilor infiltrative și exulcerate este asociată cu extindere superioară și/sau inferioară profundă a tumorii de-a lungul pericondrului intern al cartilajului tiroid [10]. Shvero et al. (2003) susține că în cazul implicării CA în procesul tumoral, rezecția laser trebuie să includă CA până la cartilajul tiroid, cel puțin 0.5 cm din aria subglotică, și treimea anterioară a corzii vocale contralaterale [15]. Stephenson KA și Fagan JJ (2017) recomandă MCLT cu RT adjuvantă ca tratament primar al cancerului glotic cu implicarea CA la pacienți cu rezultate morfopatologice nefavorabile (margini pozitive sau incerte)[16].

În observațiile noastre, la pacienții cu extinderea tumorii pe CA au fost înregistrate rezultate oncologice mai puțin favorabile comparativ cu cei la care CA nu a fost afectată (tab. 1), în special, referitor la rata de recidivă tumorală (18.3% vs 6.6%). Considerăm că rezultatul oncologic este mai important decât rezultatul vocal la pacienți cu cancer glotic, prin urmare, cruțarea CA în timpul gestului chirurgical pentru a obține o mai bună calitate a vocii nu e relevantă pentru aceasta categorie de pacienți datorită riscului înalt de tumoră persistentă.

Concluzii.

Chirurgia laringiană prin endoscopie flexibilă a cancerului glotic cu afectarea CA demonstrează rezultate oncologice comparabile cu RT și MCLT și poate fi aplicată ca alternativă metodelor tradiționale. Afectarea tumorală a CA reduce rezultatele oncologice ale CEFL a cancerului glotic precoce. Studii suplimentare pe material clinic mai mare sunt necesare pentru afirmații categorice.

Bibliografie

1. Alkan U., Nachalon Y., Shkedy Y., Yaniv D., Shvero J., Popovtzer A. *T1 squamous cell carcinoma of the glottis with anterior commissure involvement: Radiotherapy versus transoral laser microsurgery*. Head Neck. 2017;39(6):1101-5.
2. Gioacchini F.M., Tulli M., Kaleci S., Bondi S., Bussi M., Re M. *Therapeutic modalities and oncologic outcomes in the treatment of T1b glottic squamous cell carcinoma: a systematic review*. Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2017;274(12):4091-102.
3. Parker N.P., Weidenbecher M.S., Friedman A.D., Walker B.A., Lott D.G. *KTP Laser Treatment of Early Glottic Cancer: A Multi-Institutional Retrospective Study*. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 2021;130(1):47-55.
4. Sjögren E.V. *Transoral laser microsurgery in early glottic lesions*. Curr. Otorhinolaryngol. Rep. 2017;5(1):56-68.
5. Chiesa-Estomba C.M., González-García J.A., Larruscain E., Calvo-Henríquez C., Mayo-Yáñez M., Sistiaga-Suarez J.A. *CO2 Transoral Laser Microsurgery in Benign, Premalignant and Malignant (Tis, T1, T2) Lesion of the Glottis. A Literature Review*. Medicines (Basel). 2019;6(3):77.
6. Balica N.C., Poenaru M., Ștefănescu E.H., Boia E.R., Doroș C.I., Baderca F., Mazilu O. *Anterior commissure laryngeal neoplasm endoscopic management*. Rom. J. Morphol. Embryol. 2016;57(2 Suppl):715-8.
7. Bron L.P., Soldati D., Zouhair A., Ozsahin M., Brossard E., Monnier P., Pasche P. *Treatment of early stage squamous-cell carcinoma of the glottic larynx: endoscopic surgery or cricohyoidoepiglottopexy versus radiotherapy*. Head Neck. 2001;23(10):823-9.
8. Amornmarn R., Prempre T., Viravathana T., Donovan V., Wizenberg M.J. *A therapeutic approach to early vocal cord carcinoma*. Acta Radiol. Oncol. 1985;24(4):321-5.
9. Rice D.H., Wetmore S.J., Singer M. *Recurrent squamous cell carcinoma of the true vocal cord*. Head Neck. 1991;13(6):549-52.
10. Hartl D.M., Brasnu D.F. *Contemporary Surgical Management of Early Glottic Cancer*. Otolaryngol. Clin. North. Am. 2015;48(4):611-25.
11. Thomas J.V., Olsen K.D., Neel H.B. 3rd, DeSanto L.W., Suman V.J. *Recurrences after endoscopic management of early (T1) glottic carcinoma*. Laryngoscope. 1994;104(9):1099-104.
12. Pradhan S.A., Pai P.S., Neeli S.I., D'Cruz A.K. *Transoral laser surgery for early glottic cancers*. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2003; 129(6):623-5.
13. Peretti G., Nicolai P., Piazza C., Redaelli de Zinis L.O., Valentini S., Antonelli A.R. *Oncological results of endoscopic resections of Tis and T1 glottic carcinomas by carbon dioxide laser*. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 2001;110(9):820-6.
14. Zeitels S.M., Hillman R.E., Franco R.A., Bunting G.W. *Voice and treatment outcome from phonosurgical management of early glottic cancer*. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. Suppl. 2002;190:3-20.
15. Shvero J., Koren R., Zohar L., Hadar T., Marshak G., Gal R., Feinmesser R., Segal K. *Laser surgery for the treatment of glottic carcinomas*. Am. J. Otolaryngol. 2003;24(1):28-33.
16. Stephenson K.A., Fagan J.J. *Transoral laser resection of glottic carcinoma: what is the significance of anterior commissure involvement?* J. Laryngol. Otol. 2017;131(2):168-72.

C.Z.U.: 616.233/24007.17-053

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.21>

EVALUAREA FACTORILOR DE RISC PRENATALI LA COPIII CU DISPLAZIE BRONHOPULMONARĂ

^{1,2}Svetlana ȘCIUCA, dr. hab. în șt. med., prof. univer., membru-cor. al AȘM,²Aliona COTOMAN, pediatru pneumolog,¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova²IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldovae-mail: svetlana.sciuca@usmf.md

Rezumat.

Studiul a preconizat evaluarea factorilor de risc prenatali la copii cu displazie bronhopulmonară. Au fost incluși 53 copii cu DBP, și 52 copii fără DBP cu greutatea la naștere mai mică sau egală cu 1500 g. Obiectivul principal a fost identificarea factorilor de risc prematali pentru dezvoltarea DBP. Factorii de risc prenatali au avut un impact semnificativ asupra dezvoltării displaziei bronhopulmonare, printre aceștea se enumără anemia în timpul sarcinii, ruptura prematură a pungii amniotice, diabetul gestațional, preeclampsia, retardul în dezvoltarea intrauterină a fătului, nașterea pe calea naturală, cezariană. Identificarea și gestionarea factorilor de risc reprezintă pași esențiali în reducerea incidenței DBP și în îmbunătățirea rezultatelor pe termen lung pentru prematurii afectați.

Cuvinte cheie: displazie bronhopulmonară, prematuritate, factori de risc prenatali.

Abstract. Evaluation of prenatal risk factors in children with bronchopulmonary dysplasia.

The study aimed to evaluate the prenatal risk factors in children with bronchopulmonary dysplasia (BPD). A total of 53 children with BPD and 52 children without BPD, all with a birth weight of 1500 g or less, were included. The main objective was to identify prenatal risk factors associated with the development of BPD. Prenatal risk factors had a significant impact on the development of BPD, including anemia during pregnancy, premature rupture of membranes, gestational diabetes, preeclampsia, intrauterine growth restriction, and the mode of delivery (vaginal or cesarean). Identifying and managing these risk factors are essential steps in reducing the incidence of BPD and improving long-term outcomes for affected preterm infants.

Keywords: bronchopulmonary dysplasia, prematurity, prenatal risk factors.

Резюме. Оценка пренатальных факторов риска у детей с бронхолегочной дисплазией.

Целью исследования было оценить пренатальные факторы риска у детей с бронхолегочной дисплазией (БЛД). В исследование были включены 53 ребенка с БЛД и 52 ребенка без БЛД, все с массой тела при рождении меньше 1500 г. Основная задача заключалась в выявлении пренатальных факторов риска, связанных с развитием БЛД. Пренатальные факторы риска оказали значительное влияние на развитие БЛД, включая анемию во время беременности, преждевременное разрыв амниотических оболочек, гестационный диабет, преэклампсию, задержку внутриутробного развития и способ родов (естественные или кесарево сечение). Выявление и управление этими факторами риска являются важными шагами в снижении заболеваемости БЛД и улучшении долгосрочных результатов для затронутых недоношенных детей.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, недоношенность, пренатальные факторы риска.

Introducere.

Displazia bronhopulmonară (DBP) este o afecțiune majoră care afectează dezvoltarea pulmonară la nou-născuții prematuri, având un impact semnificativ asupra mortalității și morbidității în rândul acestora. Caracterizată prin perturbări în dezvoltarea normală a plămânilor, DBP nu provoacă doar complicații respiratorii imediate, ci are și efecte pe termen lung asupra funcției respiratorii, neurodezvoltării și creșterii generale [1]. Northway, Rosen și Porter au fost primii care au descris DBP la sugarii prematuri care au fost expuși la niveluri

ridicate de oxigen și ventilație mecanică cu presiune finală expiratorie nepozitivă, subliniind diferențele față de boala membranei hialine [2]. Severitatea DBP este evaluată prin diverse criterii, iar cea mai simplă definiție se bazează pe necesitatea de oxigenoterapie sau suport respirator la 28 de zile postnatale sau la 36 de săptămâni PMA.

Identificarea factorilor de risc pentru DBP este crucială, având în vedere impactul emoțional și economic pe care îl are asupra familiilor. Acești factori pot fi prenatali, prematuritatea și greutatea mică la naștere fiind cele mai frecvent întâlnite [3].

Sugarii cu greutate sub 1500 g prezintă un risc crescut de DBP, necesitând adesea ventilație mecanică și oxigenoterapie prelungită [4]. Ei sunt mai predispuși la sindromul de detresă respiratorie comparativ cu sugarii născuți la termen, ceea ce duce la cerințe crescute de oxigen și ventilare mecanică.

În acest context, evaluarea factorilor de risc asociați cu DBP devine esențială. Printre factorii materni se numără anemia în sarcină, sarcina multiplă, infecțiile în timpul sarcinii, restricția de creștere intrauterină, ruperea prematură a pungii amniotice (RPPA), nașterea cezariană etc. Aceste variabile pot influența dezvoltarea fetală și sănătatea neonatală.

Această cercetare își propune să analizeze în detaliu factorii materni, care contribuie la dezvoltarea DBP la sugarii prematuri. Abordând aceste variabile, intenționăm să contribuim la înțelegerea complexității DBP și să sprijinim dezvoltarea unor măsuri preventive mai eficiente. O mai bună înțelegere a acestor factori va facilita identificarea timpurie a sugarilor cu risc crescut și va permite intervenții rapide, îmbunătățind astfel prognosticul pe termen lung.

Scopul lucrării.

Evaluarea factorilor prenatali la copii cu displazie bronhopulmonară.

Material și metode.

Acest studiu analizează o cohortă de 105 copii prematuri internați în Clinica de pneumologie a Institutului Mamei și Copilului, având un istoric de naștere prematură și sindrom de detresă respiratorie în perioada neonatală. Sunt evaluate 2 loturi: 53 de copii cu diagnosticul de displazie bronhopulmonară

și 52 de copii fără DBP (lotul de control). Au fost studiați factorii de risc prenatali – anemia gravidei, sarcina multiplă, infecțiile din sarcină, restricția de creștere intrauterină, RPPA, tipul nașterii, greutatea la naștere.

Datele au fost procesate electronic, iar analiza statistică a fost realizată utilizând programul SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiunea 20. Studiul a fost aprobat de comitetul de etică (proces verbal nr. 73, 31 mai 2017), iar părinții au fost informați despre scopul și metodologia studiului.

Rezultate.

Analiza multivariată a comorbidităților materne a identificat un set de factori predictivi semnificativi care influențează vârsta de gestație a nou-născutului. Un factor important în gestionarea stării obstetrice este RPPA, care poate conduce la infectarea lichidului amniotic [5]. Identificarea factorilor de risc materni sau intrauterini asociați cu riscuri în dezvoltarea DBP este prezentată în figura 1. Anemia în sarcină, fiind un factor cu riscuri pentru sănătatea nou-născutului [1,2], a fost evaluată în acest studiu al factorilor perinatali de risc. Astfel, anemia în timpul sarcinii, în lotul copiilor cu DBP a constituit 64,2%, comparativ cu lotul de control, în care frecvența anemiei a constituit 24,5% ($\chi^2=16,271$; $p<0,001$). Anemia în sarcină ca factor de risc pentru hipoxia intrauterină poate fi întâlnită mai frecvent la copiii care vor dezvolta ulterior DBP. Una dintre cauzele sindromului anemic în timpul sarcinii poate fi hemoragia antenatală, observată la 17,0% dintre gravidele din grupul copiilor cu DBP, comparativ cu 13,5% în grupul de control ($\chi^2=0,252$; $p=0,616$).

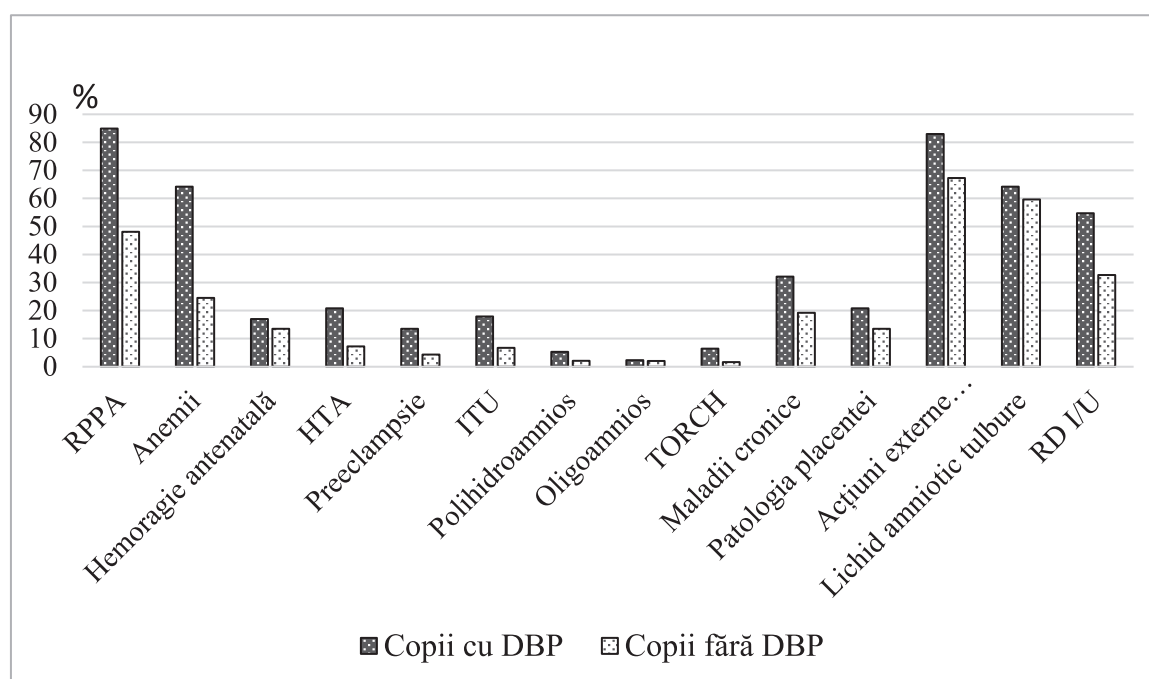


Figura 1. Factorii de risc materni la copiii cu displazie bronhopulmonară.

Ruptura prematură a pungii amniotice a fost constatată în 85,2% copii din grupul de studiu și semnificativ mai rar în grupul de control – 60,8% ($\chi^2=7,329$; $p=0,007$). Evoluția sarcinii este influențată de numeroși factori, iar gestoza timpurie reprezintă un indicator al riscurilor negative pentru făt. Istoricul sarcinii la copiii cu DBP a arătat că 83,0% dintre mame au prezentat semne de gestoza precoce, comparativ cu 2/3 dintre gravidele din grupul de control ($\chi^2=3,478$; $p=0,062$) (figura 1). Diabetul gestațional este una dintre cele mai comune comorbidități materne, având o incidență crescută a morbidității neonatale, de două ori mai mare la nou-născuții din mamele diabetice, și contribuind la dezvoltarea prematurității extreme, sindromului de detresă respiratorie și malformațiilor congenitale [3]. În acest studiu, diabetul gestațional a fost raportat la 11,6% dintre copiii prematuri cu DBP, comparativ cu 2,5% în grupul fără DBP ($\chi^2=3,726$; $p=0,54$). Preeclampsia, o complicație frecvent întâlnită la gravidele cu diabet pregestațional, apare de 2-3 ori mai frecvent decât la cele non-diabetice și are o incidență direct proporțională cu durata diabetului [4]. Aceasta poate conduce la nașterea prematură, care s-a manifestat în 13,5% din cazurile de DBP, față de 4,3% în grupul fără DBP, fără diferențe semnificative ($\chi^2=2,935$; $p=0,087$).

Caracteristicile lichidului amniotic sunt importante pentru evaluarea hipoxiei intrauterine a fătului și riscurile asociate cu evoluția sarcinii. Lichidul amniotic curat a fost observat la 35,8% dintre copiii cu DBP și la 40,4% în grupul de control; lichidul amniotic tulbure a fost prezent la 64,2% copii cu DBP și în 59,6% din grupul de control, fără diferențe semnificative ($\chi^2=0,229$; $p=0,632$) (figura 1). Factorii de risc prenatal au un impact negativ asupra dezvoltării intrauterine a fătului, fapt confirmat în studiul nostru la 54,7% copii cu DBP, diagnosticați cu retard în dezvoltare intrauterină, în comparație cu doar 32,7% în grupul de control ($\chi^2=5,846$; $p=0,023$).

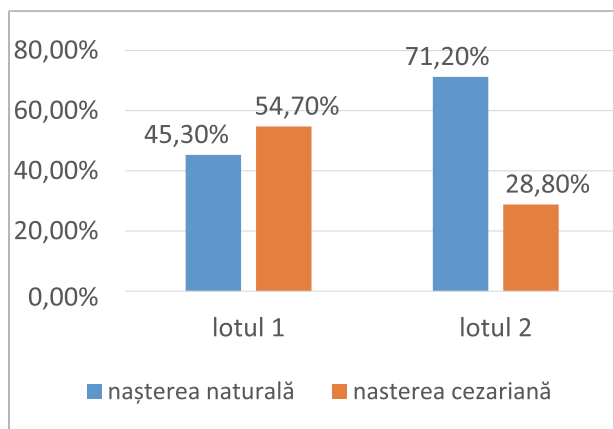


Figura 2. Tipul nașterii la copiii cu DBP.

Experiența clinică susține o mulțime de argumente în favoarea operației cezariene, deși datele studiilor rămân controversate [5,6]. Nașterea pe cale naturală a constituit în lotul prematurilor cu DBP doar 45,3%, iar în lotul prematurilor fără DBP a atins valoarea de – 71,2%. Rezultatele studiului au constatat o soluționare non-fiziologică a sarcinii la un număr impunător de copii cu DBP prin operație cezariană – 54,7%, comparativ cu lotul de control în care a constituit 28,8%, cu o semnificație între loturi – $\chi^2=7,216$; $p<0,007$ (figura 2).

În cadrul studiului realizat, sindromul de detresă respiratorie (SDR) a fost confirmat la majoritatea copiilor care au dezvoltat ulterior DBP (90,6% cazuri), comparativ cu doar 34,6% copii fără DBP cu SDR ($\chi^2=35,19$; $p<0,0001$).

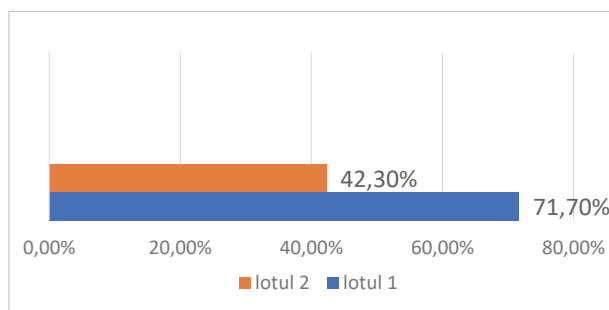


Figura 3. Cura cu dexametazonă la gravidele din loturile de studiu.

Profilaxia prenatală cu corticosteroizi asociată cu administrarea de surfactant postnatal, acționează sinergic pentru a îmbunătăți complianța pulmonară. Studiile indică faptul că utilizarea corticosteroizilor înainte de naștere reduce semnificativ morbiditatea asociată cu sindromul de detresă respiratorie, cu până la 34%, precum și riscurile de hemoragii intracraniene [7]. În cercetarea noastră, s-a constatat că 71,7% dintre gravidele a căror copii au dezvoltat ulterior DBP au beneficiat de un tratament profilactic cu dexametazonă, comparativ cu 42,3% în grupul de control, diferența fiind semnificativă ($\chi^2=9,258$; $p=0,002$) (figura 3). Administrarea antenatală de corticosteroizi prin asociere cu surfactantul postnatal, are un efect sinergic benefic asupra complianței pulmonare copiilor din nașterile premature. Cercetările demonstrează, că utilizarea corticosteroizilor înainte de naștere reduce semnificativ morbiditatea asociată cu sindromul de detresă respiratorie, cu până la 34%, precum și riscurile de hemoragii intracraniene [7].

Valoarea medie a greutății la naștere în lotul copiilor prematuri cu DBP a fost foarte redusă de $1006,46 \pm 239,51$ g (ÎI 95% [940,47-1072,51]), valoarea minimă constituind 457 g, iar cea maximă – de 1650 g, mediana a fost de 1006,49 g, comparativ cu lotul copiilor fără DBP, la care valoarea medie a

greutății a fost de $1424 \pm 401,42$ g (Î 95% [1312,74-1536,26]), valoarea minimă fiind de 640 g, iar cea maximă de 2100 g, mediana a constituit 1424,50 g.

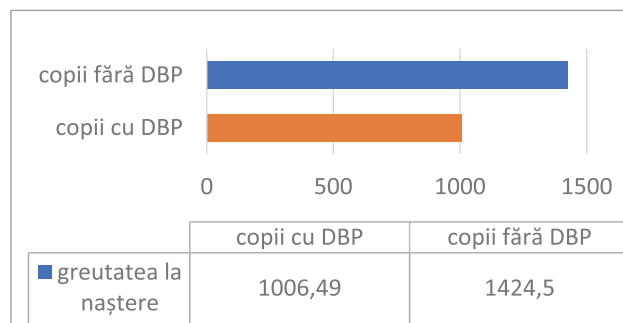


Figura 4. Greutatea medie la naștere a copiilor cu DBP.

Analiza statistică în funcție de greutatea la naștere a relevat o diferență statistic semnificativă ($F=42,173$; $p<0,0001$), în loturile comparabile, marcând valori reduse considerabil ale greutății la naștere pentru prematurii care ulterior au realizat DBP (figura 4).

Discuții.

DBP este o boală pulmonară cronică caracterizată prin afectarea alveolelor și a vaselor pulmonare, cauzată de subdezvoltarea pulmonară neonatală, oxigenoterapia administrată postnatal și infecțiile asociate. Acești factori contribuie la întâzieri în dezvoltarea pulmonară, afectând formarea alveolelor și a capilarelor pulmonare. Northway a descris pentru prima dată DBP ca o boală asociată cu SDR în 1967 [2]. DBP rămâne o provocare majoră în îngrijirea neonatală, în special pentru sugarii prematuri. Rezultatele acestui studiu subliniază importanța identificării factorilor de risc prenatali, care contribuie la dezvoltarea DBP, având implicații asupra morbidității și mortalității acestor nou-născuți. Analiza factorilor de risc prenatali a identificat o serie de condiții asociate cu DBP. Anemia în sarcină, sarcina multiplă și infecțiile materne au fost corelate cu o incidență crescută a displaziei. Aceste condiții pot compromite dezvoltarea fetală, crescând vulnerabilitatea la complicații respiratorii. Intervențiile de îngrijire prenatală ar trebui să se concentreze pe abordarea acestor riscuri prin educația mamei și monitorizarea atentă a sarcinilor cu risc crescut.

DBP are efecte pe termen lung asupra dezvoltării și sănătății copilului. Sugarii care dezvoltă DBP pot experimenta dificultăți respiratorii persistente, probleme de dezvoltare neuro-cognitivă și necesitatea unor intervenții medicale pe termen lung. Acest aspect subliniază importanța implementării unor strategii eficiente de prevenire și management al DBP, pentru a îmbunătăți prognosticul și calitatea vieții acestor copii.

Concluzie.

Identificarea factorilor de risc prenatali, precum anemia în sarcină, ruperea prematură a pungii amniotice, infecțiile materne, restricția creșterii intrauterine și greutatea mică la naștere, a demonstrat o corelație semnificativă cu dezvoltarea displaziei bronhopulmonare la copii. Acești factori subliniază necesitatea unor intervenții timpurii și bine direcționate pentru sugarii prematuri, în vederea reducerii incidenței DBP și îmbunătățirii prognosticului pe termen lung.

Bibliografie.

1. Antonucci R, Contu P, Porcella A, Atzeni C, Chiappe S. *Intrauterine smoke exposure: A new risk factor for bronchopulmonary dysplasia?* J Perinat Med., 2004; 32(3).
2. Üstün N. *Incidence, risk factors, and adverse outcomes of acute kidney injury in very premature neonates: A single center experience.* Turk J Med Sci., 2021; 51(5).
3. Sucasas Alonso A, Pértega Diaz S, Sáez Soto R, Avila-Alvarez A. *Epidemiology and risk factors for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants born at or less than 32 weeks of gestation.* Anales de Pediatría (English Edition)., 2022; 96(3).
4. Razak A, Faden M. *Association of maternal diabetes mellitus with preterm infant outcomes: A systematic review and meta-analysis.*, Vol. 106, Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition., 2021.
5. Cotoman A, Selevestru R, Sciuca S, Filimon M. *Predictorii displaziei bronhopulmonare la copiii prematuri.* Buletin perinatologie., 2020; 2.
6. Sciuca S, Ceahlau M, Cotoman A, Selevestru R. *The impact of perinatal antecedents in the achievement of bronchopulmonary dysplasia in premature children.* Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova Medical Sciences., 2023; 76(2):56–62.
7. Baek SH, Shin JE, Han J, Song IG, Park J, Lee SM., et al. *Factors associated with the response to postnatal dexamethasone use in very low birthweight infants: A nationwide cohort study.* BMJ Paediatr Open., 2023; 7(1).

C.Z.U.: 616.411-089.87:616.36-004

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.22>

MODIFICĂRI PERIOPERATORII PRIVIND CALITATEA VIEȚII LA PACIENȚII CIROTICI CU SPLENOPATIE PORTALĂ DE INTERES CHIRURGICAL

¹Vladimir CAZACOV, dr. hab. în șt. med., prof. univer.,²Dumitru CAZACU, chirurg,¹Alexandru FERDOHLEB, dr. hab. în șt. med.,²Kalina BUGOR, hepatolog,²Mariana OUȘ, hepatolog,¹Vlad MOISEI, cercet. științific.¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova²IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, Chișinău, Republica Moldovae-mail: vladimir.cazacov@usmf.md

Rezumat.

Splenopatia portală asociată cu hipersplenism sever simptomatic este o complicație frecventă a cirozei hepatice [1, 4], adesea de interes chirurgical. Splenectomia laparoscopică și devascularizarea esofagogastrică a câștigat o poziție de greutate în domeniul hipertensiunii portale. Noi am evaluat 156 de pacienți cirofici chirurgical asistați în Clinică pentru splenopatie portală (aa. 2013-2023), abordare laparoscopică (SPLL, n=64) sau convențională deschisă (SPLT, n=92), asociată în 69,9% cazuri (109/159), cu ligatură variceală endoscopică (LVE). Caracteristicile clinico-endo-imagistice ale bolnavilor și calitatea vieții, conform chestionarului pentru boala hepatică cronică (SF-LDQOL), au fost comparate între grupuri, în funcție de metoda chirurgicală. Rezultatele demonstrează că DVA+SPL are un impact pozitiv asupra calității vieții (QoL-quality of life), constant la 12-18 luni de la realizarea operației. Scorul mai scăzut al QoL, pentru subdomeniile studiate la 3-5 ani postoperator, poate fi explicat prin cumulara factorilor de risc dominați de depresia hepatică și eventualele complicații.

Cuvinte cheie: ciroză hepatică; splenopatie portală; splenectomie; calitatea vieții.

Summary. Perioperative changes in quality of life in cirrotic patients with portal splenopathy of surgical interest.

Portal splenopathy associated with severe symptomatic hypersplenism is a frequent complication of liver cirrhosis [1, 4], often of surgical interest. Laparoscopic splenectomy and esophagogastric devascularization has gained a prominent position in the field of portal hypertension. We evaluated 156 cirrhotic patients surgically assisted in the Clinic for portal splenopathy (year 2013-2023), laparoscopic (SPLL, n=64) or conventional open (SPLT, n=92) approach, associated in 69.9% of cases (109/159), with endoscopic variceal ligation (LVE). The clinical-endo-imaging characteristics of the patients and the quality of life, according to the chronic liver disease questionnaire (SF-LDQOL), were compared between the groups, depending on the surgical method. The results demonstrate that DVA+SPL has a positive impact on the quality of life (QoL-quality of life), constant 12-18 months after the operation. The lower QoL score, for the subdomains studied 3-5 years postoperatively, can be explained by the accumulation of risk factors dominated by liver depression and possible complications.

Key words: liver cirrhosis; portal splenopathy; splenectomy; quality of life.

Резюме. Изменения качества жизни у больных циррозом печени и портальной спленопатией.

Портальная спленопатия, ассоциированная с тяжелым симптоматическим гиперспленизмом, является частым осложнением цирроза печени [1, 4], часто представляющим хирургический интерес. Лапароскопическая спленэктомия и девакуляризация пищевода и желудка заняли видное место в области портальной гипертензии. Мы обследовали 156 пациентов с циррозом печени, оперированные в клинике (2013-2023 гг.) по поводу портальной спленопатии. Выполнены спленэктомия и изигопортальное разобщения из лапароскопического (SPLL, n=64) или традиционного открытого (SPLT, n=92) доступа, в 69,9% случаев (109/156) ассоциированного с эндоскопическим лигированием варикозно расширенных вен (LVE). Между группами, с учетом хирургического метода лечения, сравнивали клинко – статистические характеристики пациентов и качество жизни по спецопроснику SF-LDQOL,- для хронических заболеваний печени. Результаты, в течение первых 12-18 месяцев после операции показали, что DVA+SPL оказывает положительное влияние на качество жизни (QoL-качество жизни). В последующие 3-5 лет после операции выявлен более низкий показатель параметров качества жизни, что можно объяснить накоплением факторов риска, среди которых преобладает депрессия печени и различные осложнения после операции.

Ключевые слова: цирроз печени; портальная спленопатия; спленэктомия; качество жизни.

Introducere.

Ciroza hepatică (CH) reprezintă o problemă de sănătate publică cu o incidență în creștere pe plan global și mortalitate destul de ridicată în Republica Moldova [3, 6, 10]. Splenopatia portală (SP) însoțită de splenomegalie / hipersplenism / pancitopenie, în rândul pacienților cu CH este o constatare frecventă, negativ asociată cu calitatea vieții (QoL). Tratamentul chirurgical, – splenectomia cu devascularizarea esofagogastrică prin proceduri deschise sau laparoscopice, – în formele moderat-severe și severe asociate cu complicații trombotice sau hemoragice, reprezintă o opțiune terapeutică [3, 4, 5 -10]. Calitatea vieții este o măsură tot mai des utilizată ca punct final în cercetarea chirurgicală. Înțelegerea modului în care CH și procedurile chirurgicale vor afecta (QoL) poate ajuta pacienții să ia decizii informate și să fie mai bine pregătiți pentru ceea ce urmează după intervenție [4]. Cu toate acestea, QoL este puțin abordată la pacienții cu ciroză și SP, care se confruntă cu o serie de probleme legate de sănătatea fizică, starea mentală și socială, pe măsură ce trec prin intervenții chirurgicale și perioade de recuperare.

Scopul studiului.

Prezentul studiu urmărește să evalueze profilul clinicostatistic și calitatea vieții la pacienții cirofici tratați chirurgical pentru splenopatie portală în funcție de tipul de intervenții chirurgicale practicate și să dezvolte planuri personalizate de recuperare și gestionare a simptomelor postoperatorii.

Material și metode.

Acesta a fost un studiu retrospectiv, unicentric. Lotul de studiu clinic a fost constituit din 156 de pacienți, diagnosticați și selectiv manageriați

chirurgical, incluși în cercetare conform următoarelor criterii: vârsta peste 16 ani; diagnostic confirmat de ciroză hepatică; istoric de tratament chirurgical (DVAP+SPL); capacitatea de a înțelege chestionarul; consimțământul informat pentru înscrierea în studiu. În mod convențional, funcție de metoda chirurgicală electiv utilizată, pacienții eligibili au fost repartizați în două grupuri comparabile după vârstă /sex, durata/severitatea bolii:

- grupul A format din 92 de pacienți (58,9%), care au beneficiat de devascularizare azigo-portală și splenectomie tradițională (SPLT);

- grupul B, format din 64 de pacienți (41,0%), care au fost operați printr-o metodă minim invazivă - DVA și splenectomie laparoscopică asistată manual (SPLL).

Durata mediană de urmărire a fost de 48 luni (interval: 6 - 64 luni). Am studiat aspecte de istoric medico-chirurgical, date clinice, imagistice, endoscopice și profilul calității vieții în încercarea de a trasa observații pertinente. Informația privind statusul clinic și QoL pacienților în momentele explorate a fost colectată cu ajutorul chestionarului de boală cronică a ficatului (SF-LDQOL), validat în limba română [10]. Scorurile din diferitele domenii ale chestionarului au fost comparate folosind testul t Student. Analiza statistică a fost efectuată utilizând SPSS versiunea 26. Protocolul de cercetare a fost aprobat de Comisia de Etică a Cercetării a USMF „Nicolae Testemițanu”, (aviz favorabil din Procesul-verbal nr. 59 din 18.06.2015, CEC).

Rezultate.

În perioada de studiu, au fost selectați 156 de pacienți cirofici care au suportat devascularizare esofagogastrică cu splenectomie, divizați în 2 grupe

Tabelul 1.

Caracteristicile pacienților incluși în studiu la etapa pre-tratament chirurgical

Parametru	Toți subiecții (n=156)	DVA+SPLT (n=92)	DVA+SPLL (n=64)
• Sex, femei,n(%)	76(48,2%)	59 (64,1%)	21(32,8%)
• Vârstă medie, ani	54,35±11,8	51,11±12,5	55,69±14,1
• ciroză hepatică HBV/HCV/HBV+HCV	74/45/37	53 /26/22	21/ 19/15
• Tratament antiviral	48 (30,8 %)	29 (31,5%)	19 (29,7%)
• Ligaturarea endoscopică varicelor	109 (69,9%)	68 (73,9%)	41 (64,1%)
Semne clinice			
▪ Splenomegalie (gr. 3/4/5)	156 (100%)	92(100%)	64 (100%)
▪ Hipersplenism moderat/sever	53/103	27/73	26/30
▪ hemoragie variceală în anamneză	48 (30,8%)	27 (29,3%)	5 (32,8%)
▪ ascită	21 (13,5%%)	17 (18,5%)	40 (0,6%)
Alterarea funcției hepatice			
▪ scor Child A/B/C	15 /123/18	9/72/11	6 /51/8
▪ scor MELD (mediana interval)	11 (- 4,31)	14 (- 3,11)	11 (- 2,61)

funcție de gestul chirurgical practicat (SPLT, $n=92$ p.) și (SPLL, $n=64$ p., cinci conversii). Caracteristicile demografice și clinice ale pacienților, precum și detaliile operației, sunt rezumate în Tabelul 1.

Dintre pacienții incluși în cercetare, 54% au o comorbiditate, iar 46% două comorbidități. Majoritatea dintre aceștea prezentau o gama de probleme de sănătate fizică (nivel moderat de dizabilitat, reducerea activităților, limitarea capacității de muncă, imposibilitatea satisfacerii nevoilor fizice, urmate de domeniul social și problemele psihologice (distanțare socială, izolare și stigmatizare), date susținute de scorurile celor nouă domenii ale chestionarului specific hepatic SF-LDQOL prezentate în figura.2. Caracteristicile intraoperatorii asociate cu risc chirurgical au inclus: splenomegalie și hipersplenism sever (valoarea medie a diametrului splenic – $17,9 \text{ cm} \pm 2,90$, număr de trombocite $54.000 \pm 23/\text{mmc}$) asociat cu sindrom hemoragic (78%), varice esofagiene mari (76/156), perisplenism important (49%), prezența ganglionilor în hilul lienal (31%), coada pancreasului situat intrahilar (41%), variația fasciculară a pediculului vascular splenic (Fig. 1).

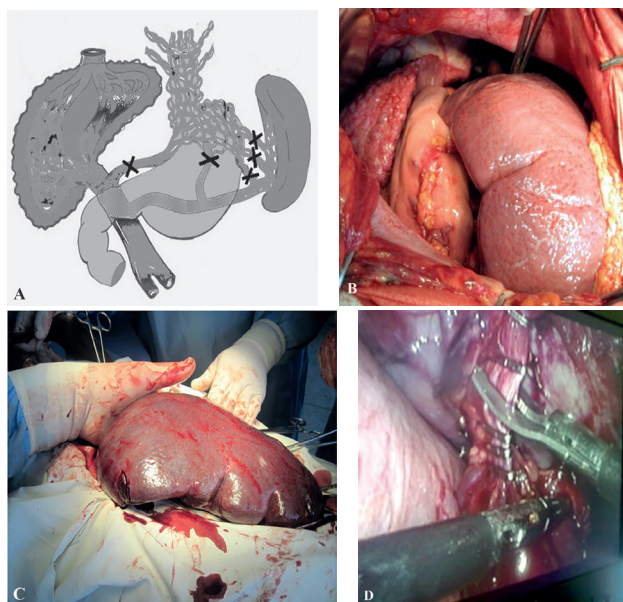


Figura 1. Imagini intraoperatorii (cazuistica clinică).

A: Operația Hassab. B/C: abord deschis; D: abord laparoscopic (aspect intraoperator).

Comparația dintre media subdomeniilor studiate în ambele grupuri arată îmbunătățirea semnificativă a calității vieții după operație. În plus, asocierea DVA+SPL și LVE are o incidență scăzută a complicațiilor hemoragice și trombotice, inversează hipersplenismul și îmbunătățește statusul hepatic. În grupul de pacienți incluși în studiu observăm că scorul calității vieții pentru cele nouă subdomenii urmează modelul scorului total, scade ușor la 3 luni

postoperator comparativ cu nivelul preoperator, pentru ca apoi să crească constant la toate momentele până 18 luni. Analiza a demonstrat, în acest interval, rezultate mai bune pentru scala starea generală de sănătate în grupul cu splenectomie laparoscopică, pe seama factorilor fizici (36%), emoționali (16%), ($p = 0,010$) și a nivelului ridicat de acceptare a bolii ($p < 0,05$). După cum au arătat rezultatele, aceștea au obținut și o incidență mai mică a complicațiilor infecțioase ($P=0,012$). Cu toate acestea, analiza ulterioară arată că această diferență intergrup dispare la 3-5 ani de monitorizare (Fig. 2), când atestăm o reducere a sănătății generale ($p = 0,031$) și a QoL strâns legată de severitatea simptomelor gastrointestinale și hepatice ($p = 0,014$) care generează un impact psihic și mental semnificativ și corelează cu complianță mai slabă la terapie, comorbidități în creștere, complicații cu impact direct asupra QoL și prognostic prost al cirozei hepatice. În plus, datele de scoring SF-LDQOL (Fig. 2), au constatat că cumularea factorilor de risc grav afectează QoL pe seama factorilor fizici (36%), emoționali (16%) și a consecințelor bolii hepatice (probleme de concentrare/ memorie, starea de frustrare și izolare, tulburările de somn și lipsă de comunicare/senzație de a fi părăsit).

Ratele globale de morbiditate și mortalitate postoperatorie pentru serie au fost de 26,9% ($n = 42$) și, respectiv, 7,7% ($n = 12$), cu 14 reintervenții pentru eventrație (6), litiază biliară (5), hepatocarcinom grefat pe ciroză (2) și tromboză porto-enteromezenterică (1 caz). Cele mai frecvente complicații, cu impact direct asupra QoL, au fost dominate de tromboza portală (17 cazuri), infecție a plăgii (7 cazuri) și abcese subdiafragmale (4 cazuri), ascita (3 cazuri), hemoragia digestivă (2 caz), disfuncție hepatică (9 cazuri). În mod înțeles, scorurile mai mari Child și MELD au fost asociate cu scoruri mai mici a QoL. În lumina acestui fapt, se conturează clar ideea că analiză critică a serviciilor medicale, care include rezultatele obținute și calitatea de durată a vieții, poate permite atât înțelegerea impactului CH și gestului chirurgical aplicat asupra QoL cât și o abordare interdisciplinară mai realistă, în timp util, a cursului postoperator.

Discuții.

În ciuda progreselor în terapiile antivirale, prevalența cirozei continuă să crească, la fel ca și numărul complicațiilor ei de interes chirurgical [2, 4, 10]. Cunoașterea impactului intervențiilor chirurgicale asupra QoL este un factor crucial în procesul de luare a deciziei terapeutice [3, 5, 11, 12]. Cercetarea noastră clinico-statistică retrospectivă s-a concentrat asupra evaluării QoL la pacienți cu

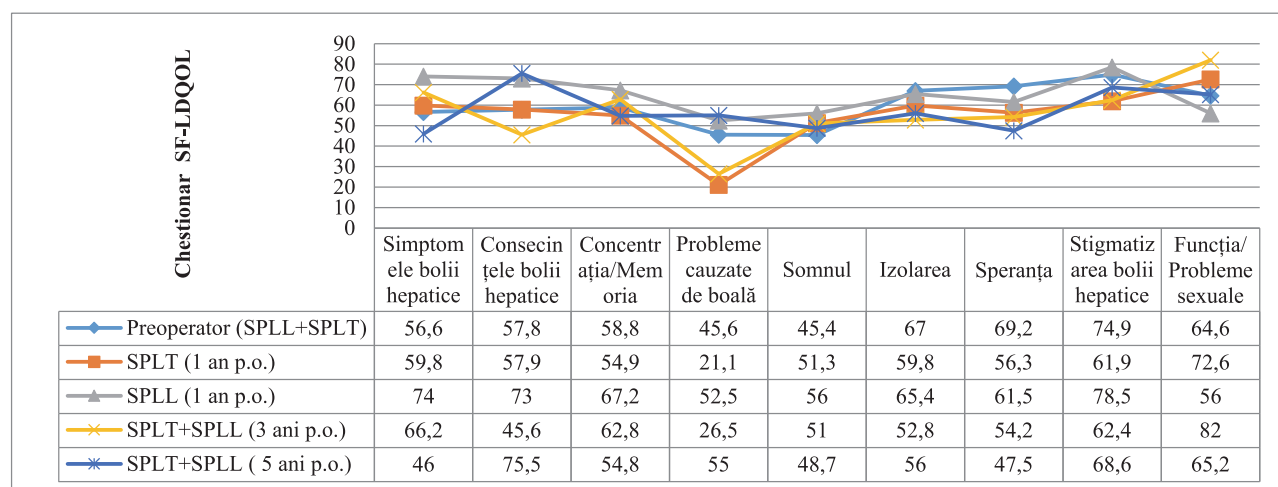


Figura. 2. Distribuția perioperatorie a scorurilor SF-LDQOL pentru domenii individuale.

splenopatie portală al căror management chirurgical a inclus DVA+SPL (abord laparoscopic vs deschis) și identificarea factorilor care influențează adaptarea și recuperarea pacienților. Instrumentul utilizat pentru evaluarea QoL a fost chestionarul SF-LDQOL (specific bolii hepatice cornice) [2, 9, 10]. În seria noastră, datele de scoring, la 3, 6, 12 și 18 luni după operație, înregistrate pe itemii factorilor fizici, emoționali și a sentimentului de izolare/stigmatizare din două categorii de pacienți (SPLT versus SPLL), arată diferențe nete mai mari în lotul tratat cu chirurgie laparoscopică ($P < 0,001$, $P = 0,002$ și $P = 0,005$). Rezultatele noastre sunt în concordanță cu datele din literatura de specialitate [5, 6, 8, 11]. Nu a existat, în nici unul din grupuri, mortalitate imediată intra- sau imediat postoperatorie. Studiul nostru conține rezultatele clinico-statistice colectate pe termen mediu/lung postoperator care variază în timp și arată că nu există diferențe semnificative între grupurile considerate în ceea ce privește QoL. Astfel, cca 67,8% (73 pacienți) din ambele loturi au prezentat, la 3-5 ani de monitorizare postoperatorie, o reducere a sănătății generale ($p = 0,031$) strâns legată de severitatea simptomelor gastrointestinale și hepatice ($p = 0,014$) și de scorurile de anxietate mai mari ($p = 0,010$), constatare explicată de noi prin complianță mai slabă la terapie, comorbidități în creștere, complicații postoperatorii cu impact direct asupra calității vieții și prognostic prost al cirozei hepatice.

Concluzii.

Studiul a confirmat, că pacienții cu ciroză hepatică și splenopatie de interes chirurgical au deteriorări semnificative ale calității vieții.

Comparația dintre mediile subdomeniilor scorului SF-LDQOL (interval 1-3 ani postoperator)

arată îmbunătățirea QoL în ambele grupuri, dar semnificativ superioară grupului SPLL.

Pe parcursul perioadei de urmărire (interval 3 și 5 ani postoperator), în ciuda unei abordări interdisciplinare multimodale, scorul total pentru cele nouă subdomenii ale calității vieții, a fost similar scăzut pentru ambele grupuri (SPLL/SPLT), ce poate fi explicat prin complianță mai slabă la terapie, depresie hepatică și curs evolutiv al bolii asociat cu complicații semnificative clinic și comorbidități în creștere.

Bibliografie

- Boyer TD, Habib S. *Big spleens and hypersplenism: fix it or forget it?* Liver Int. 2015 May;35(5):1492-8.
- Darii Eugeniu. *Calitatea vieții pacienților operați pentru ciroză hepatică în raport cu metodele de tratament chirurgical aplicate*. Teză de doctorat, Chișinău, 2018, pag.14
- Deng, Z. C., Jiang, W. Z., Chen, L. *Laparoscopic VS. Open splenectomy and oesophagogastric devascularisation for liver cirrhosis and portal hypertension*. International journal of surgery (London), 80, 79–83.
- Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, et al. *Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis*. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:689–695.
- Jiang GQ, Bai DS, Chen P, et al. *Modified laparoscopic splenectomy and azygoportal disconnection combined with cell salvage is feasible and might reduce the need for blood transfusion*. World J Gastroenterol. 2014 Dec 28;20(48):18420-6.
- Yang L, Zhang Z, Zheng J, Kong J.. *Long-term outcomes of oesophagogastric devascularization and splenectomy in patients with portal hypertension and liver cirrhosis*. ANZ J Surg. 2020 Nov;90(11):2269-2273.
- Jenkinson C. *Quality of life*. The Editors of Encyclopaedia Britannica; 2023.

8. Yamamoto, N., Okano, K., Oshima, M., Akamoto, S. *Laparoscopic splenectomy for patients with liver cirrhosis*. *Surgery*, 158(6), 1538–1544.
9. Kanwal F., Spiegel B., Hays D., Gralnek I. *Prospective validation of the short form liver disease quality of life instrument*. *Aliment Pharmacol Ther.*, 2008; 28 (9):1088-101.
10. Hotineanu V., Cazacov V., Darii E. *Norme metodologice privind analiza și evaluarea calității vieții pacienților hepatici chirurgical asistați*. Îndrumări metodice. Chișinău, 2015, 41 p.
11. Nomura, Yoriko. *Influence of splenectomy in patients with liver cirrhosis and hypersplenism*. *Hepatology Research*, 2014, 44.10: E100-E109.
12. Журавель О. С. Гибридная технология хирургического лечения варикозного расширения вен пищевода, желудка гиперспленизма. Диссертация. Москва, 2022, 112 p.

C.Z.U.: 616.37-002.2-07-09

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.23>

PANCREATITA CRONICĂ – DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT MINIINVAZIV ENDOSCOPIC

^{1,2}Adrian HOTINEANU, dr. hab. în șt. med., prof. univ.,^{1,2}Anatol CAZAC, dr. în șt. med., conf. univ.,¹Mihaela MONACU, medic rezident¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Chișinău, Republica Moldova²IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, Chișinău, Republica Moldovae-mail: adrian.hotineanu@usmf.md

Rezumat.

Cercetarea reprezintă rezultatele tratamentului chirurgical miniinvasiv endoscopic aplicat la 60 de pacienți cu pancreatită cronică (PC) în perioada anilor 2014-2024, în incinta IMSP SCR „Timofei Moșneaga”, secția Chirurgie Hepatobiliopancreatică. Acest studiu are o caracteristică descriptiv-retrospectivă atât prin analiza aspectelor legate de manifestările clinice ale pancreatitei cronice, distribuția patologiei în funcție de gen, vârstă, prezența factorilor de risc, cât și examenele paraclinice de laborator cum ar fi hemoleucograma (indicele eritrocitelor, trombocitelor, leucocitelor, VSH-ului), examenul biochimic al sângelui (bilirubina totală, fracția indirectă și cea directă, amilaza serică și urinară, lipaza pancreatică, fosfataza alcalină, ureea, protrombina, ALT, AST, glucoză) și imagistice precum USG, CT în regim standard și angiografic, IRM regim standard și colangiografic, CPGRE.

Cuvinte-cheie: pancreatită cronică, tratament endoscopic, tratament chirurgical miniinvasiv.

Summary. Chronic pancreatitis – diagnostic and mini-invasive endoscopic treatment.

The research presents the results of surgical treatment applied to 60 patients with chronic pancreatitis (CP) between 2014 and 2024 of IMSP SCR „Timofei Moșneaga”. This study has a descriptive-retrospective characteristic by studying the aspects of the clinical manifestations of chronic pancreatitis, the distribution of pathology to gender, age, the risk factors, and the paraclinical laboratory examinations such as the blood count (the index erythrocytes, platelets, leukocytes, VSH), biochemical examination of blood (total, direct and indirect fraction of bilirubin, serum amylase and the urinary amylase, pancreatic lipase, alkaline phosphatase, prothrombin, ALT, AST, glucose) and imagistic examinations USG, CT standard, MRI standard and colangiographic regime, CPGRE.

Key words: Chronic pancreatitis, endoscopy, surgical treatment.

Резюме. Хронический панкреатит – мини-инвазивное эндоскопическое лечение.

В исследовании представлены результаты хирургического лечения 60 больных хроническим панкреатитом (ХП) в период с 2014 по 2024 года. Исследование имеет описательно-ретроспективный характер как путем изучения аспектов, связанных с клиническими проявлениями хронического панкреатита, распределением патологии по полу, возрасту, наличию факторов риска, так и параклинических лабораторных исследований, таких как общий анализ крови. (показатель эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, СОЭ), биохимическое исследование крови (общий билирубин, непрямая и прямая фракция, амилаза сыворотки крови и мочи, липаза поджелудочной железы, щелочная фосфатаза, мочевины, протромбин, АЛТ, АСТ, глюкоза) и инструментальные исследования, такие как УЗИ, КТ (стандартное и ангиографическое режимы, МРТ (стандартный и холангиографический режим), РХПГ.

Ключевые слова: Хронический панкреатит, эндоскопическое, хирургическое лечение.

Introducere.

Progresele globale din ultimul deceniu indică o interacțiune complexă legate de manifestările clinice ale pancreatitei cronice, distribuția patologiei în funcție de gen, vârstă și prezența factorilor de risc. Pancreatita cronică reprezintă boala crizei de durere neînduplecată, progresivă inflamatorie persistentă și insuficienței exocrine. Pe parcursul ultimilor 30 de ani, conform OMS, incidența, prevalența și mortalitatea prin PC sunt într-o continuă creștere [21]. Estimările

fiabile mondiale sugerează că incidența pancreatitei cronice variază de la 5 la 12/100000 populație cu o prevalență estimată de aproximativ 50/100.000 persoane [9]. În timp ce pancreatita acută poate fi considerată o stare tranzitorie, pancreatita cronică este un proces continuu de răspuns patologic la factorii trigger [5,18]. Durerea abdominală se manifestă în 100% cazuri, fiind factorul predictiv principal pentru spitalizare și intervenții ulterioare. Impactul socio-economic al PC este determinat de o continuă

creștere a spitalizărilor, dezvoltarea dependenței fizice de opioide și invalidizarea precoce a tinerilor diagnosticați. Abordarea individualizată a pacienților și alegerea managementului optim chirurgical necesită să ia în considerație polimorfismele patomorfologice specifice fiecărui caz în parte [22]. Noile generații de echipamente medicale permit extinderea de noi soluții de tratament chirurgical, inclusiv mini-invaziv endoscopic.

Obiectivele lucrării.

Evaluarea eficacității tratamentelor miniinvazive endoscopice de tratament aplicate pacienților cu pancreatita cronică.

Material și metode.

Studiul a fost efectuat în cadrul clinicii nr.1 de Chirurgie, din cadrul Catedrei de Chirurgie nr.2 a USMF „Nicolae Testemițanu”, IMSP SCR „Timofei Moșneaga”, secția Chirurgie Hepatobiliopancreatică și include rezultatele tratamentului intervențional miniinvaziv endoscopic aplicat la 60 de pacienți cu PC în intervalul anilor 2014-2024. În studiu au fost încadrați 16 (26,70%) pacienți de genul feminin, și 44 (73,30%) pacienți de genul masculin (Fig. 1). Conform indicelui morbidității, circa 30% din pacienți au vârsta cuprinsă între 41-50 ani, 26,6% au între 51-60 ani, iar ultima categorie se referă la pacienți de vârsta a treia, și anume 61-70 ani, indicele procentual fiind de 22,6%. Vârsta medie a pacienților incluși în studiu constituie 48,7 ani (Fig. 2).

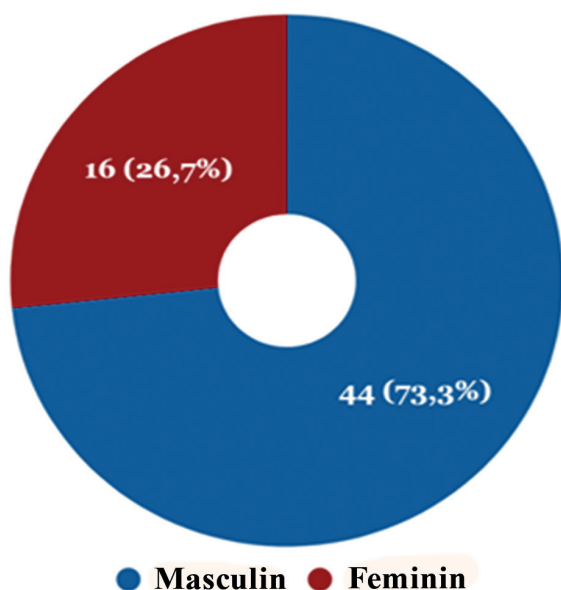


Figura 1. Repartiția pe genuri a pacienților.

Totodată, s-a stabilit că distribuția lotului poate fi făcută luând în considerație și factorii de risc, astfel etilismul este constatat la 39 (42,9%) pacienți, tabagismul în 13 (14,3%) cazuri, hiperlipidemia a fost depistată la 8 (8,8%) pacienți și duodenostază la 31 (34,1%) din cele 60 de cazuri înregistrate (Fig. 3).

Până a ajunge nemijlocit la tipurile de tratament miniinvaziv endoscopic în PC, este necesar să luăm în considerare managementul pre-intervențional medicamentos, și anume pregătirea în perioada preoperatorie a pacienților, care includ: reechilibrare hidro-electrolitică și acido-bazică, ameliorarea durerii, terapia antibacteriană și altele. Pe lângă cele menționate, pot fi administrate și alte preparate, în dependență de patologiile asociate (Tab. 1).

Diagnosticul PC este multidimensional, iar tratamentul chirurgical miniinvaziv endoscopic al PC ține de complicațiile asociate acestei tulburări, durerea cronică fiind cea mai comună indicație și mai invalidizantă consecință în cursul bolii.

Au fost efectuate următoarele investigații imagistice:

1. *Ultrasonografia*, la care pancreasul poate apărea atrofic, calcificat sau fibrozant. Constatările în urma unui asemenea examen includ: hiperecogenitate (deseori difuză), pseudochisturi, pseudoanevrisme sau prezența ascitei pancreatice. În fazele moderate până la severe, ecogenitatea glandei poate fi neomogenă și rugoasă datorită coexistenței inflamației focale fibrotice hiperecogene și hipoecogene. Sensibilitatea ecografiei abdominale pentru PC este de aproximativ 60% [3].

2. *Radiografia abdominală panoramică pe gol* permite vizualizarea umbrei mărite a pancreasului, opacitățile produse de calcificările pancreatice care reprezintă semnul patognomonic în diagnosticul PC [19].

3. *Tomografie computerizată (CT)* este testul cel mai utilizat în diagnosticul PC. Caracteristicile descriptive includ dilatarea DPP, calcificări pancreatice, modificări de dimensiune, formă și contur, prezența pseudochisturilor pancreatice. Sensibilitatea metodei este de 80-90%, aceasta crește odată cu progresia bolii și specificitatea constituie 85% [17, 4] (Fig.4).

4. *Rezonanța magnetică nucleară* poate fi realizată ca imagistică morfologică (atrofie sau mărire de parenchim, formarea pseudochisturilor, calcificări intraductale etc.) în regim standard, cât și regim colangiografic, care ne permite de a evalua funcția exocrină. Aceasta ne va permite de a estima volumul secretor prin evaluarea modificării semnalului T2 hiperintens în duoden [10,14,16,19].

5. *Ecografia endoscopică* permite examinarea detaliată a parenchimului și ductului pancreatic [14]. Criteriile convenționale de diagnostic includ: prezența focarelor hiperecogene, contur lobular, chisturi și anomalii ductale precum: dilatare de DPP, margini hiperecogene, calculi. Sensibilitatea metodei este peste 80%, însă specificitatea este scăzută - 50% [2,8].

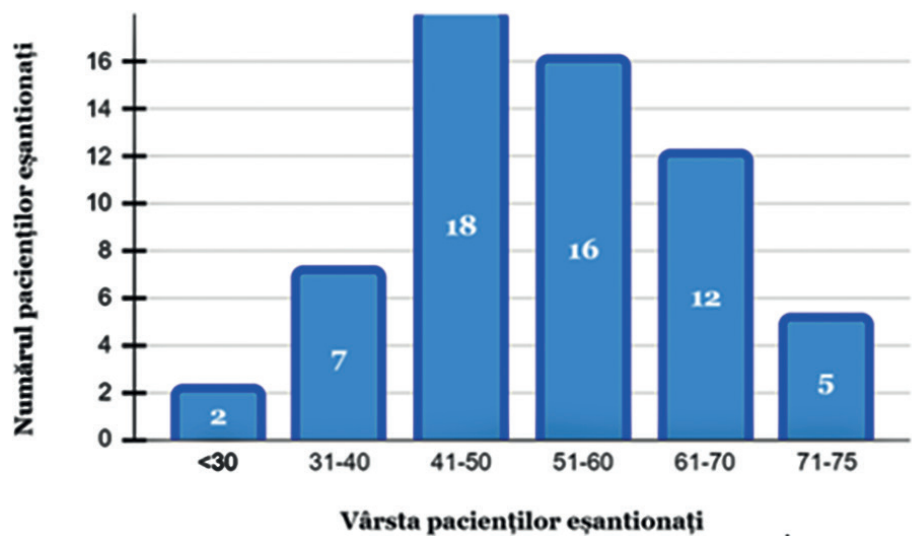


Figura 2. Distribuția pacienților conform categoriei de vârstă (valori).

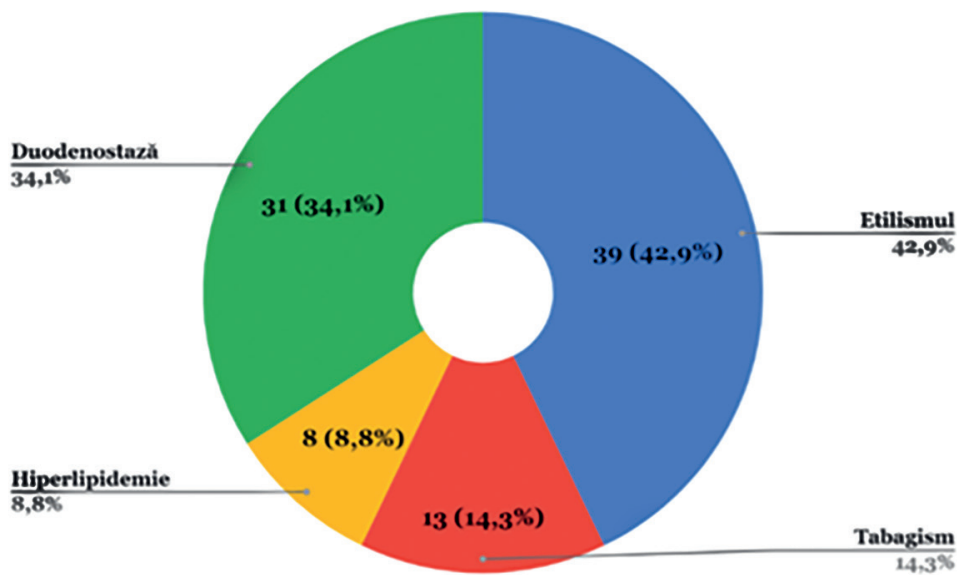


Figura 3. Distribuția pacienților conform prezenței factorilor de risc (valori și procente).

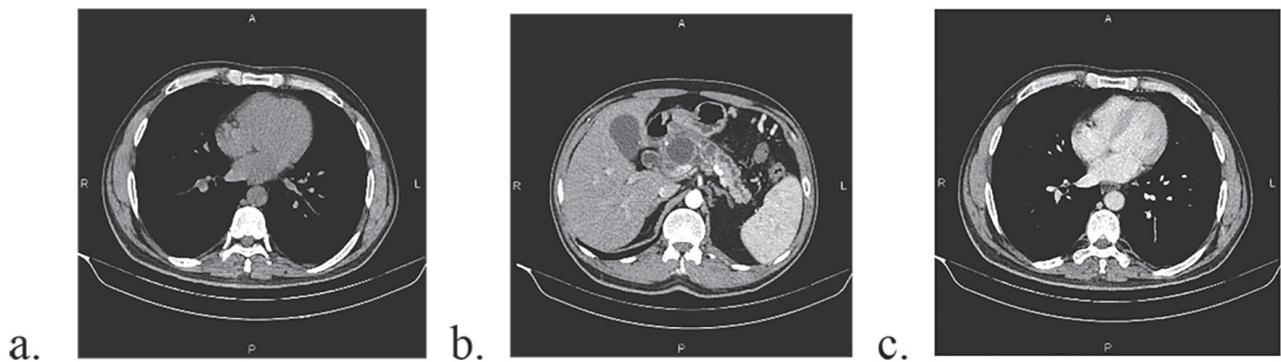


Figura 4. CT: a-fără contrast; b-faza arterială; c-faza venoasă. Pseudochist cefalopancreatic.

Tabelul 1.

Managementul pre-intervențional

Nr.	Scopul	Preparatele medicamentoase
1.	Reechilibrare hidro-electrolitică și acido-bazică	Sol. NaCl 0,9%-500 ml +sol. Bral 5ml i.v. Ringer 500 ml i.v Vitamina C 10%-5ml i.v.
2.	Ameliorarea durerii	Sol. Trimeperidinium 20 mg/ml i.v.
3.	Terapia antibacteriană	Cefazolini 1g, i.v.
4.	Prokinetice	Neostigmine methysulphate 0,05%-1ml i.v.
5.	Inhibiția secreției gastrice (H2 blocatori)	Famotidină 20mg-5ml i.v.
6.	Inhibitorii secreției pancreatice	Octreotid 0,1 mg-1ml * 3ori/zi s.c.

Tabelul 2.

Intervenții chirurgicale miniinvasive aplicate pacienților

Nr.	Tipul intervenției	Valori (abs)	Procentaj
1.	Papilosfincterotomia endoscopică (PSTE)	20	33,4%
2.	Stentarea endoscopică a căii biliare principale (CBP)	15	25,0%
3.	Stentarea endoscopică a ductului pancreatic principal (DPP)	5	8,3%
4.	Drenajul endoscopic al pseudochistului pancreatic (PP)	15	25,0%
5.	Litextrație din ductul Wirsung (DW)	5	8,3%
	Total	60	100%

Tabelul 3.

Estimările indicilor de laborator

Nr.	Indicii de laborator	Valorile medii	Valori de referință
1.	Eritrocite (*10 ¹² μL)	3,95	3,7-5,0
2.	Hemoglobina (g/l)	141	120-160
3.	Leucocite (*10 ⁹ g/l)	8,8	4,0-9,0
4.	Trombocite (*10 ³ μL)	291,6	150-450
5.	VSH (mm/h)	23	<20
6.	Bilirubina totală (mmol/l)	39,5	3,3 – 18,8
7.	Bilirubina directă (mmol/l)	7,3	0 – 3,3
8.	Bilirubina indirectă (mmol/l)	34,2	3,3 – 18,8
9.	ALT (mmol/l/h)	55,2	0-40
10.	AST (mmol/l/h)	46,3	0-37
11.	Amilaza serică (g/l/h)	60,1	12-32
12.	Amilaza urinară (g/h/l)	202,7	20-120
13.	Lipaza serică (mmol/l/sec)	152,3	0-160
14.	Glucoza (mmol/l)	5,5	3,9-6,2
15.	Uree (mmol/l)	16,3	2,5-9,2
16.	Protrombina (%)	91,1	70-120

Tabelul 4.

Indicații chirurgicale pentru PSTE în pancreatita cronică

Nr.	Indicație	Valori (abs)	Procentaj
1.	Stenoza PDM cu obstrucție de DPP	1	5%
2.	Calculi sau blocaj proteic al DPP	4	20%
3.	Obstrucția ductului coledoc în regiunea cefalopaneasului. Icter mecanic	13	65%
4.	Pseudochistul cefalopaneatic	2	10%

6. Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică este investigația ce combină endoscopia digestivă superioară (gastroduodenoscopia) cu o procedură radiologică (colangiopancreatografie), prin care căile biliare sau pancreatice sunt umplute cu o substanță radio-opacă și expuse ulterior la raze X, pentru a fi evidențiate. Aceasta ne permite să depistăm în mare parte stenoza PDM, stenoza și calculi în DW. Sensibilitatea procedurii este de 95%, iar specificitatea peste 75%.

În ultimele cinci decenii, mai multe tehnici chirurgicale au evoluat în abordarea diferitor tipuri de pacienți cu PC. Au fost efectuate următoarele intervenții chirurgicale pacienților în PC (Tab. 2).

Papilosfincterotomia endoscopică (PSTE) reprezintă metoda de elecție și una din metodele de tratament miniinvaziv al pacienților cu PC. Au fost supuși acestui tip de tratament 20 pacienți (15 pacienți PSTE a PDM și 5 pacienți PSTE a DPP) cu icter mecanic documentat dintre care 15(75%) pacienți de genul masculin și doar 5(25%) de genul feminin. Indicii de laborator la acești pacienți sunt relațiați în tabelul de mai jos.

Fiind o metodă de elecție cu rezolvarea definitivă a patologiei respective, PSTE are câteva indicații speciale pentru care este efectuată și care se iau în calcul la pregătirea pacienților (Tab. 4).

În urma acestei tehnici operatorii, rezultatele sunt relativ-stabile, și putem menționa cu certitudine un succes tehnic în valoare de 95%. Conform metodelor utilizate, tehnica de tracțiune PULL a fost utilizată la 16 pacienți (80,0%), iar tehnica Ac-Cuțit la 4 (20%) din cei 20 de pacienți. Din complicațiile apărute postoperator, putem evidenția pancreatita acută la 7 pacienți (35%), la care s-a inițiat tratament conservativ și la 1 pacient (5%) a fost depistată hemoragie, care a fost stopată în mod endoscopic. Rezultatul intervenției chirurgicale este puternic influențat de stilul de viață post-procedură, iar managementul de susținere include o serie de programe de reabilitare, rezultatele cărora sunt foarte importante pentru efectul de durată legat de procedură [14]. Mortalitate post-operatorie în urma acestei proceduri este nulă.

Stentarea endoscopică a căii biliare principale reprezintă cea de-a doua metodă de tratament miniinvaziv chirurgical endoscopic, rezervată cazurilor stenoza PDM cu obstrucție de DPP, complicată cu icter obstructiv preoperator. În cadrul studiului, 15 pacienți au beneficiat de acest tratament, cu vârsta medie de 52 ani. Clinica pacienților supuși stentării CBP include sindrom alergic pronunțat, prurit cutanat, sindrom dispeptic, dar și sindrom asteno-vegetativ. Indicațiile medicale pentru efectuarea

tratamentului sunt icterul mecanic sever apărut în rezultatul comprimării coledocului de către țesutul pancreatic, colangita și stenoza PDM. În acest caz, printre estimările indicilor de laborator putem menționa creșterea atât a bilirubinei totale, cât și a fracțiilor directe și indirecte, transaminazele hepatice, ceea ce ne face să percepem prezența sindromului citolitic. Durata spitalizării acestor pacienți a variat până la 3 zile (12 pacienți, ce reprezintă 80%), și 3 zile și mai mult pentru 3 pacienți (10%). Printre complicațiile apărute la aceste persoane se numără ocluzia stentului la 2 pacienți (13,3%) și migrarea stentului la alți 2 pacienți (13,3%). Mortalitatea postoperatorie în acest caz este declarată nulă.

Stentarea endoscopică a ductului Wirsung este o altă tehnica de tratament modernă, și reprezintă o combinație între endoscopie și ecografie. În această metodă se folosesc 3 tipuri de stent în dependență de diametrul canalului: galben 7Fr, verde 8,5Fr, albastru 10Fr. Ecografia permite examinarea detaliată a parenchimului și ductului pancreatic. Criteriile convenționale de diagnostic includ: prezența focarelor hiperecogene, contur lobular, chisturi și anomalii ductale precum: dilatare de DPP, margini hiperecogene, calculi. Sensibilitatea metodei este peste 80%, însă specificitatea este scăzută - 50% [2,8].

Durata medie de menținere a stentului a constituit 44 zile. Au fost efectuate 5 stentări endoscopice ale ductului Wirsung (după PSTE a DPP), la 3(60,0%) bărbați și 2(40,0%) femei. Vârsta medie a pacienților 65,4 ani. La toți 5 pacienți au fost depistați calculi în regiunea cefalopancreatică a ductului Wirsung. Factorii etiopatogenetici principali insinuați în această metodă de tratament reprezintă etilismul și duodenostaza.

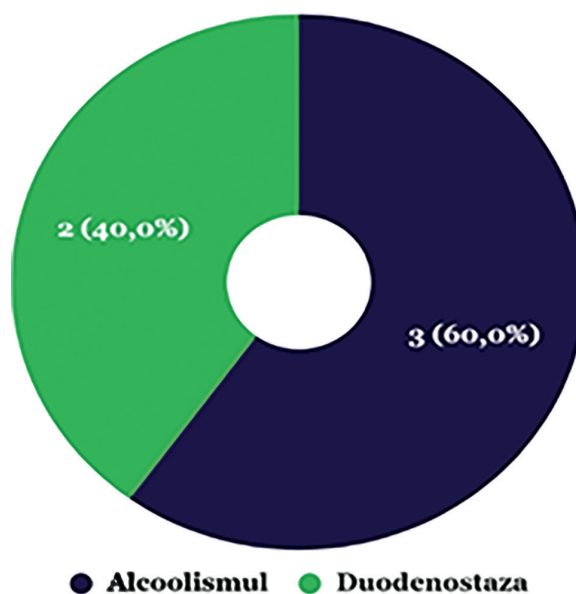


Figura 5. Factorii etiopatogenetici.

Indicațiile medicale acestui tip de tratament au fost sindromul doli ca manifestare a hipertensiunii intractabile, cauzată de leziunile distructive la nivel de DPP, stenoze segmentare la nivel de cefalopaneas, impactarea calculilor sau etiologia mixtă. Estimările de laborator în acest caz sunt similare metodelor precedente. Succesul tehnic a fost stabilit în valoare de 100%. Ameliorarea durerii a fost observată instant la 4 (80,0%) pacienți. Conform evoluției în timp, calculi restanți au fost observați în 2 (40,0%) cazuri, iar restenoza papilei Water în 3 (60,0%) din cele 5 cazuri. Din complicații observate, la 2 (40%) pacienți a fost detectată ocluzia stentului pentru care s-a reintervenit endoscopic.

Drenarea endoscopică a pseudochistului pancreatic transpapilar a fost utilizată la 2 pacienți. Vârsta medie o constituie 52,2 de ani. Printre indicațiile acestei metode de tratament se numără sindromul algic moderat-sever, dificultate de golire gastrică obstrucție biliară și creștere în dinamică a PP. Conform localizării topografice a PP, în ambele cazuri pseudochistul pancreatic a fost localizat în regiunea cefalopaneatică. Diametrul mediu al PP este de 8,9+2,3 cm. Drenajul transpapilar a fost folosit în ambele cazuri. Succesul tehnic este în valoare de 100%, deoarece dispariția PP a fost observată în ambele cazuri. Durata spitalizării postoperator în mediu este de 5-6 zile.

Litextrația endoscopică din ductul Wirsung reprezintă tratamentul endoscopic care implică stentarea cu îndepărtarea calculilor, și este indicat pacienților cu duct pancreatic dilatat, cu calculi sau stricturi de duct pancreatic principal (DPP) [9,16]. A fost efectuată la 4 pacienți, dintre aceștia 2(50%) bărbați și 2(50%) femei, cu vârsta medie de 60 ani. Din analizele de laborator se observă creșterea VSH-ului, amilazei serice și urinare, leucocitoză. Imagistic s-a efectuat USG și CPGRE pentru toți pacienții și CT doar pentru 2 pacienți. Din rezultate se menționează că litextrația a fost efectuată fără fragmentarea calculilor, și aceștia au fost extrași integri cu ajutorul unui coș de tip Dormia. Succesul tehnic a fost de 100%, iar complicațiile de PA apărute au fost rezolvate conservativ ulterior. Durata intervenției endoscopice ~ 25 min., iar spitalizarea pacienților în postoperator a fost de 3-4 zile.

Rezultate.

În urma intervențiilor chirurgicale realizate s-a observat o ameliorare semnificativă a sindromului algic și dispariția icterului. Spitalizarea pacienților a fost în medie 12 zile. Complicațiile precoce au fost înregistrate în 4 (20%) cazuri, cele tardive în 2(10%) cazuri. Cazuri de mortalitate în perioada postoperatorie precoce nu s-au înregistrat. S-a estimat

o rată de 91% cazuri reușite cu reabilitare socială, dintre care 85% pacienți si-au reluat activitatea profesională postoperatorie. Referitor la durerea din PC – 83,6% pacienți au indicat lipsa acesteia și ameliorarea calității vieții în perioada postoperatorie [6,11].

Discuții.

Pancreatita cronică reprezintă rezultatul final al unui proces continuu inflamator și fibrozant cu sediul în pancreas. Pacienții cu durere persistentă, refractară la tratamentul conservator, sunt candidații principali pentru intervențiile chirurgicale miniminvazive endoscopice care includ un spectru larg de procedee adaptat pacientului și patologiilor asociate acestuia [1,10-13]. Țesutul pancreatic inflammat, persistența acceselor de pancreatita acută, intensitatea sindromului algic abdominal, reprezintă ținta principală a intervențiilor miniminvazive în PC. Identificarea și supravegherea precoce a pacienților cu sindrom algic oferă rezultatele cele mai bune pentru un monitoring de lungă durată și îmbunătățirea calității vieții după intervențiile miniminvazive. Având o varietate mare de factori etiologici cu rol în declanșarea și progresia bolii, pancreatita cronică rămâne una din cele mai frecvente afecțiuni în rândul populației, iar tratamentul miniinvaziv ocupă un loc primordial în stoparea progresiei bolii. [15,7,20].

Concluzii.

1. Durerea reprezintă manifestarea predominantă a PC, și poate fi multifactorială: prezența unui pseudochist, inflamația pancreatică, icterul mecanic, stenoza DPP.

2. Metodele clinice și de laborator sunt o parte componentă importantă a algoritmului de diagnostic și supraveghere în managementul intervențiilor chirurgicale minim-invazive endoscopice în PC. Investigațiile imagistice (USG, RMN, CT, CPGRE) reprezintă metodele cu cel mai înalt grad diagnostic care determină tactica curativă minim-invazivă endoscopică. Operațiile minim-invazive endoscopice necesită indicații stricte, efectuarea lor în clinici specializate, specialiști de înaltă calificare și echipament performant. Avantajele intervențiilor chirurgicale minim-invazive endoscopice sunt: durata scurtă a intervenției, complicații puține, rezultate cosmetice bune, spitalizare scurtă, respectiv costuri reduse.

3. Indicațiile forte pentru terapia endoscopică sunt stenozele simptomatice izolate ale DPP în porțiunea cefalică, persistența sindromului algic moderat-sever, dificultate de golire gastrică, obstrucție biliară și creștere în dinamică a PP, și nu în ultimul rând patologiile cu risc chirurgical înalt (denutriție, ciroză, hipertensiune portală).

4. În urma unui tratament conservator eșuat, posibilitățile terapeutice încep de la cele mininvazive endoscopice combinat cu cel medicamentos: de la endoscopic (ESWL, PST, drenaj cu aplicare de stent) la chirurgical (cu aplicarea de derivații/rezecții), în cazuri mai grave și necompliante la alt timp de tratament.

Bibliografie.

1. Cazac A. *Diagnosticul și managementul chirurgical al pancreatitei cronice calculoase* Teza de doctorat. Chișinău, Moldova, 2005; p.133.
2. Conwell D., Lee L., Yadav D, et al. *American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines*. Pancreas, 2019; 43:1143.
3. Dimcevski G., Erchinger F., Havre R., Gilja Oh. *Ultrasonography in diagnosing chronic pancreatitis: new aspects*, 2017; World journal of gastroenterology. 19 (42): 7247-57. doi:10.3748/wjg.v19.i42.7247.
4. Frokaer J., Akisik F., Farooq A., et al. *Guidelines for the Diagnostic Cross Sectional Imaging and Severity Scoring of Chronic Pancreatitis*. Pancreatology, 2018; 18:764.
5. Gardner T., Adler D., Forsmark C., et al. *ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis*. Am J Gastroenterol., 2020; 115:322.
6. Hotineanu V., Hotineanu A., Cazac A. și alții "Tratamentul chirurgical modern al pancreatitei cronice și complicațiilor evolutive" În: Culegere de articole științifice consacrată aniversării a 90-a de la nașterea ilustrului medic și savant Nicolae Testemițanu, 2017; ISBN 978-9975-82-063-9.
7. Hotineanu V., Hotineanu A., Cazac A. etc. *Chirurgie – curs selectiv*, Chisinau, CEP Medicina, 2019; p. 490-537.
8. Kazunori N., Hashimoto S. et al. *Current status of the diagnosis of chronic pancreatitis by ultrasonographic elastography*. The Korean Journal of Internal Medicine, 2022; 37(1):27-36.
9. Maire F., Palazzo M. *La douleur dans la pancréatite chronique: traitement médicamenteux, endoscopique ou chirurgical ?* POSTU'U, 2022; p.349-357.
10. Miller F., Keppke A., Wadhwa A. et al. *MRI of pancreatitis and its complications: part 2, chronic pancreatitis*. AJR Am J Roentgenol. 2019; 183 (6): 1645-52.
11. Neamțu C. *Diagnosticul și managementul chirurgical al pseudochistului de pancreas*. Teza de doctorat. Chișinău, Moldova, 2006; p.140.
12. Pop Gh. *Pseudochist pancreatic*. Editura Mega, Cluj-Napoca, 2007; 160.
13. Popescu I. *Tratat de chirurgie*. Vol. IX. Partea a II-a. Chirurgie generală. Patologia ficatului. Editura Academiei Române, București, 2009; p.397-551.
14. Radswiki, T., Niknejad, M. *Chronic pancreatitis*. <https://doi.org/10.53347/rID-12634>.
15. Seicean A. *Pancreatita cronică - abordare actuală*, Cluj-Napoca, 2009; p.130-162.
16. Sugiyama M., Haradome H., Atomi Y. *Magnetic resonance imaging for diagnosing chronic pancreatitis*. J. Gastroenterol., 2019;42 Suppl. 17: 108-12. doi: 10.1007/s00535-006-1923.
17. Tirkes T., Shah Zk., Takahashi N. et al. *Reporting Standards for Chronic Pancreatitis by Using CT, MRI, and MR Cholangiopancreatography: The Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer*, 2019; Radiology. 290 (1): 207-215. doi:10.1148/radiol.2018181353.
18. Vege S., Chari S. *Chronic Pancreatitis*. N. Engl. J. Med., 2022; 386:869.
19. Wolske K.M., Ponnataapura J., Kolokythas O., Lauren M., Burke B., Tappouni R., Lalwani N. *Chronic Pancreatitis or Pancreatic Tumor? A Problem-solving Approach*, 2019; RadioGraphics. 39 (7): 1965-1982. doi:10.1148/rg.2019190011.
20. Хотиняну В. Ф., Карагац З. Ф., Припа В. М., Котонец А. П. *К вопросу диагностики и лечения хронического кальцифицирующего панкреатита*. Вісник морської медицини, Одеса, Україна, 2003, (2); p.325 – 32.
21. Kalayarasan R, Shukla A. Changing trends in the minimally invasive surgery for chronic pancreatitis. World J Gastroenterol. 2023
22. Ammann R. *Diagnosis and management of chronic pancreatitis: current knowledge*. Swiss Med. WKLY. 2006, Mar 18; Vol. 136 (11-12): 166-74.

C.Z.U.: 617.58-005.4-036.11-089.163

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.24>

„TRASEUL” PREOPERATOR AL PACIENȚILOR ȘI CAUZELE REȚINERII REVASCULARIZĂRII ÎN ISCHEMIA ACUTĂ A EXTREMITĂȚILOR INFERIOARE

^{1,2}Dumitru CASIAN, dr. hab. în șt. med., conf. univ.,^{1,2}Alexandru PREDENCIUC, asist. univ.,^{1,2}Vasile CULIUC, dr. în șt. med., conf. univ.¹IPUniversitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova²IMSP Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldovae-mail: vasile.culiuc@usmf.md

Rezumat.

Revascularizarea promptă în caz de ischemie acută a extremităților (IAE) reprezintă o măsură importantă pentru sporirea ratei de salvare a membrilor. Lucrarea de față a avut drept obiectiv studierea „traseului” bolnavilor cu IAE inferioare de la survenirea primelor simptome ale bolii și până la realizarea intervenției chirurgicale de revascularizare cu evidențierea factorilor ce condiționează reținerea acesteia. Valoarea mediană a intervalului de timp „debut IAE - adresare” a fost 18 (IQR 4-71) ore; „adresare - inițierea tratamentului anticoagulant” – 2,5 (IQR 1-5) ore; „adresare - internare” – 1 (IQR 1-2) oră; „internare - revascularizare” – 3,7 (IQR 2-8) ore. Cel mai important factor care a determinat întârzierea revascularizării a constituit adresarea tardivă a pacientului pentru acordarea asistenței medicale. Totodată, intervalul de timp de la debutul IAE nu trebuie considerat un criteriu independent pentru determinarea tacticii de tratament și a șanselor de salvare a membrilor.

Cuvinte-cheie: ischemia acută, perioada preoperatorie, revascularizarea extremităților.

Summary. The preoperative “route” of patients and the causes of delay in revascularization for acute lower limb ischaemia.

Prompt revascularization in acute limb ischaemia (ALI) is an important measure to increase the limb salvage rate. The aim of the present research was to study the “route” of patients with ALI of the lower extremities from the onset of the first symptoms until revascularization procedure with the highlighting of the factors that condition its retention. The median value of the time interval “onset of ALI - calling for medical assistance” was 18 (IQR 4-71) hours; “request for medical help - initiation of anticoagulant treatment” – 2.5 (IQR 1-5) hours; “request - hospitalization” – 1 (IQR 1-2) hour; “hospitalization - revascularization” – 3.7 (IQR 2-8) hours. The most important factor that determined the delay of revascularization was the patient’s late referral for medical assistance. However, the time interval since the onset of ALI should not be considered an independent criterion for determining the treatment strategy and the chances of limb salvage.

Key words: acute ischaemia, preoperative period, revascularization of extremities.

Резюме. Предоперационный «маршрут» больных и причины задержки реваскуляризации при острой ишемии нижних конечностей.

Немедленная реваскуляризация при острой ишемии конечностей (ОИК) является важной мерой, позволяющей увеличить вероятность спасения конечности. Целью настоящей работы было изучение предоперационного «маршрута» больных с ОИК нижних конечностей от появления первых симптомов заболевания до реваскуляризации, с выделением факторов, обуславливающих ее задержку. Медианное значение временного интервала «начало ОИК - обращение» составило 18 (IQR 4-71) часов; «обращение – начало антикоагулянтной терапии» – 2,5 (IQR 1-5) часов; «обращение - госпитализация» – 1 (IQR 1-2) час; «госпитализация - реваскуляризация» – 3,7 (IQR 2-8) часов. Важнейшим фактором, обусловившим задержку реваскуляризации, было позднее обращение пациента за медицинской помощью. Однако временной интервал с момента возникновения ОИК не следует рассматривать как самостоятельный критерий определения тактики лечения и шансов на сохранение конечности.

Ключевые слова: острая ишемия, предоперационный период, реваскуляризация конечностей.

Introducere.

Ischemia acută a extremităților (IAE) reprezintă o urgență medico-chirurgicală amenințătoare nu doar pentru membrul afectat, dar care pune în pericol chiar și viața pacientului [1]. Până la moment ca și

„golden period” în managementul IAE se consideră primele 6 ore, deși în funcție de gradul de ischemie rezultate clinice favorabile pot fi obținute și după restabilirea perfuziei adecvate pe parcursul primelor 8 ore sau chiar 12-24 ore de la debutul ischemiei

[2, 3]. Totodată, se cunoaște că modificări necrotice musculare pot surveni și peste doar 4 ore după întreruperea bruscă a vascularizării extremității. Altfel spus, întârzierea revascularizării se asociază potențial cu agravarea treptată, deseori suficient de rapidă, a gradului patologiei. Progresia ischemiei avansează la mulți dintre pacienți chiar până la stadiul ireversibil – ce reprezintă, de obicei, o indicație către amputație primară. În pofida celor expuse, realizarea cu întârziere a operațiilor de restabilire a fluxului sangvin magistral se mai constată în practica reală cotidiană în chiar până la 73,5% cazuri [4].

Scopul cercetării de față a constat în studierea „traseului” bolnavilor cu IAE inferioare de la survenirea primelor simptome ale bolii și până la realizarea intervenției chirurgicale de revascularizare cu evidențierea factorilor ce condiționează reținerea acesteia.

Material și metode.

Studiul a fost realizat la Catedra de chirurgie generală – semiologie nr.3 a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău (Republica Moldova). Pacienții maturi (≥ 18 ani) spitalizați în Secția Chirurgie Vasculară a Institutului de Medicină Urgentă din municipiul Chișinău cu diagnosticul de IAE inferioare (≤ 14 zile de la debutul simptomatice) reversibilă (corespunzătoare gradelor I-IIb ale clasificării Rutherford), non-traumatică, au fost înrolați pe parcursul a 42 de luni consecutive.

S-a evaluat durata următoarelor intervale de timp: (1) intervalul „debut - adresare”, adică timpul de la debutul durerii acute la nivelul membrelor până la primul contact cu medicul; (2) intervalul „adresare - inițierea tratamentului anticoagulant”, adică timpul de la contactul cu medicul până la administrarea primei doze de anticoagulant; (3) intervalul „adresare - internare” în departamentul de urgență a centrului medical în care s-a efectuat studiul; și (4) intervalul „internare - revascularizare”, calculat de la momentul în care pacientul a fost înregistrat în departamentul de urgență până la intervenția chirurgicală. La bolnavii care au fost examinați preoperator prin ultrasonografie Doppler-duplex (USGD) sau angiografie prin tomografie computerizată (CTA) a fost studiat suplimentar intervalul „internare - imagistică”.

Protocolul studiului a fost aprobat (aviz favorabil) de către Comitetul de Etică a Cercetării din cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”. Valorile mediane suntacompaniate de intervalul intercuartilic (25%-75% IQR), iar mediile – de deviația standard. Pentru a compara medianele s-a utilizat testul Kruskal-Wallis. Diferența dintre variabile s-a considerat semnificativă atunci când valoarea p a fost $< 0,05$.

Rezultate.

Studiul a inclus 180 bolnavi cu IAE inferioare. Valoarea mediană a intervalului „debut - adresare” a fost de 18 (IQR 4-71) ore și a variat de la zero (episod de IAE dezvoltat în spital) până la 336 ore (durata maximă a ischemiei corespunzătoare definiției general acceptate a IAE). Durata acestui interval a fost semnificativ mai scurtă atunci când ocluzia arterială a fost localizată în segmentul aorto-femural (inclusiv artera femurală comună) în comparație cu ocluzia infrainghinală – 7 (IQR 1,8-42,5) *versus* 28 (IQR 6-95) ore ($p < 0,001$). Conștientizarea de către pacienți a posibilei surveniri a IAE a avut un impact major asupra timpului de solicitare a asistenței medicale. La subiecții cu un prim-episod de IAE intervalul „debut - adresare” a fost de 22 (IQR 4-79,5) ore, comparativ cu numai 8 (IQR 2-41) ore – la bolnavii cu episoade recurente de IAE ($p < 0,05$).

În mod tradițional, se consideră că IAE de geneză embolică se manifestă printr-un tablou clinic mai accentuat decât tromboza pe fundal de boală arterială periferică, ceea ce, teoretic, poate contribui la prezentarea mai precoce a pacienților. O tendință similară a fost determinată și în cadrul studiului de față, însă diferența în ceea ce privește durata intervalului „debut - adresare” a fost la limita semnificației statistice – 11,5 (IQR 4-64) ore pentru embolie *versus* 46,5 (3,2-95) ore pentru aterotromboză ($P = 0,06$). De asemenea, trebuie remarcat faptul că pacienții transportați cu ambulanța sau redirecționați de la alte unități medicale au solicitat asistență mult mai devreme în comparație cu cei care s-au autoadresat: 11 (IQR 3-70) și 11 (IQR 2,3-48) ore *versus* 58,5 (IQR 20,2-101) ore, respectiv ($p < 0,01$, în ambele cazuri). Acest fapt pare să fie, de asemenea, indirect corelat cu gradul de severitate a simptomatologiei IAE la diferiți pacienți. Factorii demografici, comorbiditățile, prezența „fragilității” și severitatea ischemiei nu au avut o influență semnificativă asupra intervalului de timp studiat.

Administrarea de anticoagulate înainte de revascularizare a fost efectuată la 172 (95,5%) pacienți. Doza inițială de anticoagulant (în bolus) a fost administrată în prima oră de la contactul cu medicul doar la 43 (25%) pacienți. La alți 36 (20,9%) bolnavi anticoagulantul a fost administrat în a doua oră, iar la 42 (24,4%) – în a treia sau a patra oră. Astfel, terapia anticoagulantă a fost inițiată la majoritatea subiecților – 141 (81,9%) în primele 6 ore de la adresare. În același timp, valoarea mediană a intervalului de timp „adresare – inițierea tratamentului anticoagulant” a fost de 2,5 (IQR 1-5) ore. Acest indice nu a fost diferit în cazul când pacientul s-a adresat de sine stătător la un centru specializat – 2 (IQR 1-3) ore, fie a apelat inițial

la serviciul medical de urgență – 2 (IQR 2-4) ore, ori s-a adresat la o instituție medicală corespunzătoare locului de reședință cu transfer ulterior spre clinica specializată – 2 (IQR 0-4) ore ($p>0,05$). Motivul pentru care nu s-au prescris anticoagulante în primele ore la aproape 20% dintre pacienții cu IAE inferioare putea fi un diagnostic inițial eronat, ce excludea prezența ischemiei, însă acest fapt a fost stabilit doar la 40% dintre subiecții cu anticoagulare întârziată.

La 140 (81,3%) dintre cei 172 de pacienți inițial anticoagulați s-a administrat heparina nefracționată în doza de 5.000 unități (bolus) – 115 (66,8%) cazuri sau 10.000 unități – 25 (14,5%) observații. În alte 32 cazuri s-a recurs la administrarea subcutanată de heparine cu masă moleculară mică: enoxaparinum în doză de 40-160 mg – 21 (12,2%) pacienți, nadroparinum în doză de 0,3-0,6 ml – 8 (4,6%) pacienți și bemiparinum

în doză de 2500-3500 unități – în alte 3 cazuri. La momentul internării în centrul specializat valorile timpului de tromboplastină parțial activat (TTPA) au variat între 18 și 120 secunde, cu o valoare mediană de 32 (IQR 28-38,5) secunde. În pofida administrării de heparine doar 10% dintre pacienți au atins nivelul terapeutic de anticoagulare ($TTPA>45$ sec) la internare și doar 28% au avut valori peste limita superioară a normei ($TTPA>37$ sec). Acest fapt poate fi explicat prin timpul de înjumătățire (*half-life*) relativ scurt al heparinei după administrarea intravenoasă – în decurs de 1-1,5 ore. S-a observat o tendință, nesemnificativă din punct de vedere statistic, către o incidență mai mică a rezultatelor negative ale revascularizării la pacienții cu valori mai mari ale TTPA. În rândul bolnavilor cu valori $TTPA>37$ sec rata amputațiilor a fost de 0/21 (0%), iar a deceselor a fost de 2/21

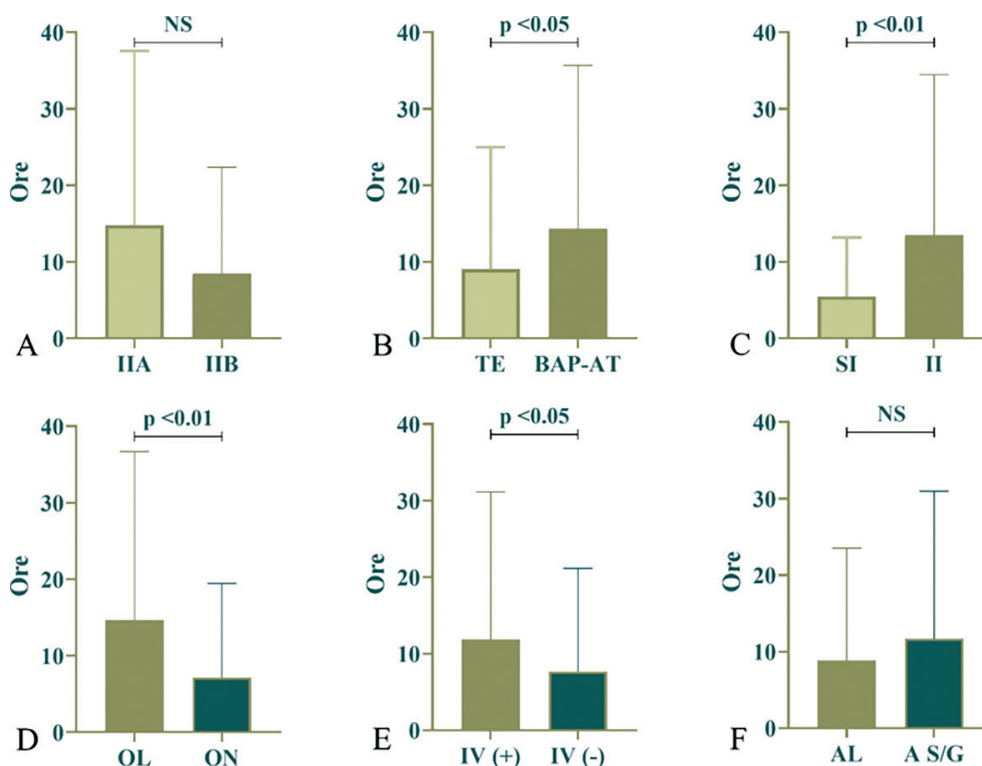


Figura 1. Compararea duratei intervalului de timp de la internare și până la revascularizare în funcție de caracteristicile ischemiei acute a extremității (A-C) și cele ale asistenței medicale (D-F): IIA/IIB – grade de ischemie conform clasificării Rutherford, TE – tromboembolie, BAP-AT – aterotromboza pe fundal de boală arterială periferică, SI/II – ocluzia supra- sau infrainghinală, OL/ON – orele lucrătoare *versus* nelucrătoare, IV – imagistica vasculară, AL – anestezia locală, A S/G – anestezia spinală sau generală.



Figura 2. Proportia relativă a diferitelor intervale de timp care constituie „traseul” pacientului de la debutul IAE până la inițierea revascularizării.

(9,5%) cazuri. În același timp, la pacienții cu valorile TTPA în intervalul normal rata amputațiilor a fost de 6/53 (11,3%), iar a decesului – 7/53 (9,5%), pe când rezultatul negativ compozit al revascularizării a fost de 11/53 (20,7%). Este posibil să se presupună că un număr mai mare de observații poate să genereze un rezultat cu o diferență semnificativă.

Valoarea mediană a intervalului „adresare - internare” în cadrul grupului de pacienți transferați către centrul specializat cu ambulanța sau de la o altă instituție medicală a fost de numai 1 (IQR 1-2) oră. În același timp, valoarea medie a acestui indice a fost de $11,1 \pm 40,9$ ore, ceea ce se explică printr-o dispersie semnificativă și o distribuție asimetrică a datelor. Sub aspect practic, este important faptul că 21 (15,6%) din 134 de pacienți au avut durata intervalului „adresare - internare” mai mare de 6 ore, iar 13 (9,7%) – chiar peste 12 ore. Motivele întârzierii spitalizării au fost următoarele: diagnosticul greșit de ischemie cronică stabilit de către medicul de familie cu îndreptarea pacientului la chirurg vascular în mod programat ($n=11$); diagnosticul inițial eronat stabilit de către echipa de asistență medicală urgentă și apoi diagnosticul corect al IAE stabilit la al doilea apel ($n=7$); dificultăți organizatorice legate de transferul pacientului de la un alt centru medical ($n=3$).

Ultima verigă din „traseul” pacientului de la debutul IAE până la începerea intervenției vasculare este intervalul „internare - revascularizare”, care reflectă promptitudinea acordării asistenței medicale specializate. Valoarea mediană a acestui interval a fost de 3,7 (IQR 2-8) ore, timpul variind în funcție de o serie de factori legați atât de caracteristicile episodului ischemic, cât și de logistica acordării ajutorului medical specializat (fig. 1).

Valoarea mediană a intervalului „internare - revascularizare” a fost semnificativ mai scurtă în cazul IAE embolice comparativ cu aterotromboza, precum și în cazul localizării anatomice a ocluziei arteriale în segmentul supraînginal: 3,0 (IQR 2-7) *versus* 4,5 (IQR 2-20,2) ore și 3,0 (IQR 1,5-6) *versus* 4,0 (IQR 2-13,5) ore, respectiv. În schimb, severitatea ischemiei nu a avut impact major asupra variabilei studiate, deși a existat o tendință spre realizarea mai rapidă a operației în cazul ischemiei IIB (Rutherford) – 3,5 (IQR 2-7) *versus* 4,0 (IQR 2-18,5) ore în cazul IAE de gradul IIA.

Dintre factorii asociați cu diagnosticul și tratamentul cel mai important s-a dovedit a fi internarea unui pacient cu IAE noaptea sau în week-end. În timpul orelor „nelucrătoare” durata intervalului „internare - revascularizare” a fost de 3,0 (IQR 2-5,3) ore *versus* 4,5 (IQR 2-20,2) ore – atunci când pacientul a fost spitalizat între orele 08:00 și

18:00 în zilele lucrătoare. De altfel, aproape jumătate dintre subiecți – 89 (49,4%), au fost spitalizați în timpul orelor „nelucrătoare”.

Examinarea prin CTA și/sau USGD în perioada preoperatorie a dus la o creștere însemnată a duratei intervalului studiat, în medie cu o oră – de la 3,0 (IQR 1,7-6) ore atunci când imagistica vasculară nu s-a efectuat spre 4,0 (IQR 2-12) ore – când a fost utilizată ($p<0,05$). În același timp, durata intervalului s-a extins progresiv atunci când pentru examinarea pacientului s-a folosit doar USGD – 3,0 (IQR 2-11) ore, doar CTA – 4,0 (IQR 2,2-6,7) ore sau ambele metode – 4,5 (IQR 2-22,7) ore ($p>0,05$). Atunci când revascularizarea a fost planificată cu anestezie locală, mediana timpului de așteptare a intervenției chirurgicale nu a scăzut semnificativ în comparație cu cazurile în care s-a utilizat anestezia regională sau generală: 3,0 (IQR 1,7-8,5) *versus* 4,0 (IQR 2-8) ore, $p>0,05$.

Cel mai important factor de întârziere a revascularizării a fost reprezentat de adresarea tardivă a pacientului pentru acordarea asistenței medicale. Din totalul de 14.113 „pacient-ore” (media: 77,1 ore *per* pacient) de la debutul IAE până la intervenția chirurgicală, 74,6% sau 10.524 din „pacient-ore” (55,6 ore *per* pacient) au fost înregistrate înainte de primul contact cu un medic. Proporția intervalelor „adresare - internare” și „internare - revascularizare” a fost semnificativ mai mică (fig. 2), constituind 10,8% (1.522 „pacient-ore” sau 10,7 ore *per* pacient) și, respectiv, 14,6% (2.067 „pacient-ore” sau 10,8 ore *per* pacient).

Pacienții cu un episod recurent de IAE au solicitat asistența medicală de aproape trei ori mai repede, ceea ce subliniază rolul crucial al informării pacienților din grupul de risc (fibrilație atrială, boală arterială periferică, intervenții vasculare anterioare) cu privire la simptomele, complicațiile și consecințele IAE.

Discuții.

La fel ca și în cazul altor dereglări circulatorii acute: accident vascular cerebral ischemic, infarct miocardic, ischemie mezenterială – factorul de timp este extrem de important în IAE și determină în mare măsură „soarta” membrului și adesea chiar a pacientului propriu-zis [1-3]. Datele din literatură și experiența practică arată că la unii bolnavi se poate dezvolta o ischemie ireversibilă peste doar câteva ore după debutul IAE [5]. *Design*-ul studiului nostru nu ne permite să evaluăm impactul întârzierii acordării asistenței medicale asupra apariției ischemiei ireversibile, deoarece pacienții cu IAE de gradul III (Rutherford) au fost excluși din cercetare și supuși unei amputații primare. În același timp, durata totală stabilită a intervalului „debut IAE – revascularizare”

– 22,7 ore a depășit cu mult timpul optim recomandat pentru intervenție – 4-6 ore [6, 7]. Deși conform datelor noastre durata acestui interval nu a avut o influență directă asupra rezultatelor revascularizării, orice întârziere în acordarea asistenței medicale în IAE nu poate fi justificată. Astfel, studierea „traseului” pacientului și a intervalelor de timp care îl constituie a reprezentat un imperativ ce ne-a permis să formulăm o concluzie crucială – aproape 75% din timpul petrecut „în așteptarea” intervenției chirurgicale (valoare mediană de 18 ore) s-a datorat solicitării întârziate a ajutorului medical de către pacient. Dimpotrivă, valoarea mediană a timpului de la momentul primului contact cu un medic până la spitalizarea pacientului într-un centru specializat a fost de numai o oră, iar de la momentul spitalizării până la operație – mai puțin de 4 ore, ceea ce indică o funcționare satisfăcătoare a sistemului de asistență medicală.

Problema adresării tardive a pacienților cu IAE nu este caracteristică exclusiv pentru Republica Moldova. Astfel, într-un studiu efectuat în Danemarca valoarea mediană a intervalului „debut de ischemie - primul contact cu un medic” a fost egală cu 24 ore, adică cu 6 ore mai mult decât în cercetarea noastră, iar potrivit autorilor din Suedia – chiar 28 de ore (7 ore la pacienții transportați de către ambulanță și 49 ore – la cei care s-au adresat de sine stătător) [8, 9]. Doar în publicația cercetătorilor americani se reflectă o cifră mai mică a intervalului „debut IAE - tratament” – 6 ore, dar la analiza structurii adresărilor s-a constatat că doar jumătate dintre pacienți au solicitat ajutor în acest interval de timp [10]. Interesant este faptul că în lucrarea lui Londero *et al.*, ca și în studiul de față, s-a observat o adresare mai precoce a pacienților cu episoade anterioare de IAE, dar spre deosebire de datele noastre, diferența a fost ne semnificativă statistic [9].

Administrarea parenterală de heparină este un standard de prim ajutor recunoscut pe scară largă în cazul IAE [5-7]. În același timp, datele științifice privind eficacitatea acestei măsuri sunt contradictorii. Singurul studiu prospectiv randomizat a fost efectuat cu mai mult de 30 de ani în urmă și nu a constatat niciun efect pozitiv al administrării preoperatorii de heparină asupra rezultatelor tratamentului IAE [11]. Viceversa, în lucrarea lui Langenskiöld *et al.* administrarea de heparină la contactul inițial cu pacientul a redus semnificativ riscul de rezultate nefavorabile ale tratamentului, definite ca deces, amputație sau deficit neurologic persistent. În analiza multivariată importanța acestui factor a fost – OR 0,27 (0,12-0,58) [8]. Trebuie remarcat faptul că în cohorta de pacienți pe care am observat-o administrarea de heparină a fost mult mai frecventă (în 95% din cazuri) decât în

alte țări: 87% – în lucrarea din SUA, 72% – conform datelor din Suedia [8, 12]. Timpul de la primul contact cu un medic până la administrarea anticoagulantului a fost cel puțin comparabil, cu o mediană de 2,5 ore în cercetarea de față și de 3 ore – în studiul suedez. În cohorta studiată administrarea de heparină în primele 6 ore de la contactul cu pacientul a fost raportată în peste 80% din cazuri, față de numai 10% – în studiul realizat de Wang *et al.* În aceeași lucrare s-a observat o creștere majoră a numărului de intervenții repetate și o tendință ne semnificativă din punct de vedere statistic de sporire a mortalității odată cu administrarea mai târzie a primei doze de heparină [12]. Deși în studiul nostru nu s-a constatat o corelație analogică, este evident că administrarea precoce a heparinei poate avea un efect pozitiv doar dacă se poate obține un nivel adecvat de anticoagulare menținut ulterior până la revascularizarea membrului. În studiul american menționat mai sus valorile terapeutice ale TTPA au fost atinse în perioada preoperatorie la 58% dintre pacienți, comparativ cu doar 10% – în studiul nostru. Acest aspect este de mare importanță în contextul tendinței revelate de scădere a numărului de rezultate nefavorabile ale revascularizării la pacienții cu valori mai mari ale TTPA. Constatările noastre indică necesitatea monitorizării tratamentului preoperator cu heparină și utilizarea preferențială a perfuziei intravenoase continue a acesteia.

Durata mediană a intervalului „internare - revascularizare” a fost de 3,7 (IQR 2-8) ore ceea ce coincide pe deplin cu datele colegilor din Danemarca – la fel 3,7 ore și diferă semnificativ, în sensul scurtării (este mai „bună”) față de datele obținute în centrele americane și suedez – 5 ore și, respectiv, 9 ore [8, 9, 12]. Logistica asistenței medico-chirurgicale vasculare în IAE în cadrul studiului de față este, de asemenea, caracterizată în mod pozitiv prin faptul că timpul de așteptare pentru ca pacienții să fie supuși imagisticii vasculare a fost de aproximativ o oră. Pentru comparație, în lucrarea lui Londero *et al.* indicatorul similar a fost de 7 ore [9]. Din punct de vedere practic este interesant de evidențiat reducerea veridică a timpului de așteptare a intervențiilor chirurgicale, atunci când un pacient este internat pe timp de noapte sau în afara orelor de serviciu. Acest fenomen poate fi explicat prin volumul de lucru mai redus al cabinetului de imagistică și al blocului operator în intervalul de timp enunțat. Astfel, creșterea disponibilității sălii de operație pentru intervențiile vasculare de urgență în timpul zilei ar putea reduce și mai mult întârzierea revascularizării și îmbunătăți rezultatele tratamentului.

În general, asupra rapidității acordării ajutorului specializat vascular a pacienților cu IAE au influențat

multipli factori, legați atât de pacient, cât și de funcționarea sistemului medical. Cel mai important moment clinic a fost severitatea episodului de IAE determinată, totuși, nu atât de prezența deficitului neurologic motor la nivelul piciorului, cât de localizarea ocluziei arteriale în segmentul aorto-femural.

Concluzii.

Intervalul de timp de la debutul IAE nu trebuie considerat un criteriu independent pentru determinarea tacticii de tratament și a șanselor de salvare a membrilor. În cazul în care se suspectează IAE trebuie administrată imediat o doză inițială de heparină în bolus. Dacă există o întârziere în efectuarea revascularizării trebuie menținut un nivel optim de anticoagulare, de preferință prin perfuzie continuă de heparină nefracționată. Pentru a ameliora rezultatele tratamentului IAE inferioare sunt necesare următoarele măsuri organizatorice: optimizarea profilaxiei primare cu respectarea recomandărilor ghidurilor actuale privind terapia antitrombotică; educarea pacienților din grupul de risc (simptome de ischemie, necesitatea unei asistențe medicale imediate, importanța complianței cu farmacoterapia); asigurarea accesului în regim non-stop al pacienților cu IAE la un centru specializat capabil să ofere întreaga gamă de metode diagnostice și terapeutice; monitorizarea multidisciplinară continuă a pacientului operat.

Bibliografie.

1. Natarajan B., Patel P., Mukherjee A., *Acute Lower Limb Ischemia-Etiology, Pathology, and Management*. Int J Angiol, 2020; 29(3):168-74.
2. Setianto B.Y., Faisal A., *Revascularization of Acute Limb Ischemia*. Acta Cardiologia Indonesiana, 2020; 6(2):142-8.
3. Hage A.N., McDevitt J.L., Chick J.F.B., Vadlamudi V., *Acute Limb Ischemia Therapies: When and How to Treat Endovascularly*. Semin Intervent Radiol, 2018; 35(5):453-60.
4. Dilawari T.H., Farooqui F., Aimon S., Jehan M., Latif S., *Late Presentation of Acute Limb Ischemia: Causes and Outcomes*. J Coll Physicians Surg Pak, 2023; 33(1):103-6.
5. Henke P.K., *Contemporary Management of Acute Limb Ischemia: Factors Associated with Amputation and In-hospital Mortality*. Semin Vasc Surg, 2009; 22(1):34-40.
6. Björck M., Earnshaw J.J., Acosta S. et al., *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.
7. Casian D., Guțu E., Culiuc V., Smolnițchi R., Predenciu A., *Protocol Clinic Național nr. 388 „Ischemia Acută a Extremităților la Adult”*. Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova, 2021; 60 p.
8. Langenskiöld M., Smidfelt K., Karlsson A., Bohm C., Herlitz J., Nordanstig J., *Weak Links in the Early Chain of Care of Acute Lower Limb Ischaemia in Terms of Recognition and Emergency Management*. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2017; 54(2):235-40.
9. Londero L.S., Nørgaard B., Houliand K., *Patient Delay is the Main Cause of Treatment Delay in Acute Limb Ischemia: An Investigation of Pre- and In-hospital Time Delay*. World J Emerg Surg, 2014; 9(1):56.
10. Lukasiewicz A., *Contemporary Management of Acute Lower Limb Ischemia: Determinants of Treatment Choice*. J Clin Med, 2020; 9(5):1501.
11. Jivegård L., Holm J., Bergqvist D., Björck C.G., Björckman H., Brunius U. et al., *Acute Lower Limb Ischemia: Failure of Anticoagulant Treatment to Improve One-month Results of Arterial Thromboembolectomy. A Prospective Randomized Multi-center Study*. Surgery, 1991; 109(5):610-6.
12. Wang S.K., Murphy M.P., Gutwein A.R., Drucker N.A., Dalsing M.C., Motaganahalli R.L. et. al., *Perioperative Outcomes are Adversely Affected by Poor Pretransfer Adherence to Acute Limb Ischemia Practice Guidelines*. Ann Vasc Surg, 2018; 50:46-51.

C.Z.U.: 616.97 : 616.053 : 618.33

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.25>

FACTORII DE RISC INFECȚIOȘI MATERNI ÎN REALIZAREA INFECȚIEI INTRAUTERINE LA NOU-NĂSCUTUL PREMATUR

Carolina CĂLUGĂREANU, doctorandă

IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: calugareanucarolina7@gmail.com

Rezumat.

Articolul analizează influența diferitor factori materni din sarcină și naștere asupra dezvoltării infecției intrauterine și severității acesteia. Studiul s-a realizat pe un lot de 133 copii prematuri de la mame cu risc infecțios, din aceștia 82 (61,66%) copii cu infecții intrauterine (inclusiv 47 (35,34%) copii cu infecții localizate (pneumonii) și 35 (26,32%) copii cu sepsis) și 51 (38,35%) copii cu risc infecțios, care nu au dezvoltat infecții intrauterine. A fost stabilit profilul nou-născutului prematur cu sepsis în perioada neonatală, printre criteriile clinico-anamnestice materne fiind complicațiile infecțioase în timpul sarcinii (60%), complicarea nașterii cu ruperea prematură a pungii amniotice (80%) și corioamnionită (12%).

Cuvinte cheie: infecție intrauterină, nou-născut prematur, sepsis.

Abstract. Maternal infectious risk factors in intrauterine infection in premature newborn.

The article analyzes the influence of various maternal factors during pregnancy and childbirth on the development of intrauterine infection and its severity in the newborn. The study was carried out on a group of 133 premature children from mothers at risk of infection, of which 82 (61,66%) children with intrauterine infections (including 47 (35,34%) children with localized infections (pneumonia) and 35 (26,32%) children with sepsis) and 51 (38,35%) children with infectious risks without their development. The profile of the premature newborn with sepsis in the neonatal period was established, among the maternal clinical and anamnestic criteria being infectious complications during pregnancy (60%), birth complication with premature rupture of the amniotic sac (80%) and chorioamnionitis (12%).

Key words: intrauterine infection, premature newborn, sepsis.

Резюме. Материнские инфекционные факторы риска при внутриутробной инфекции у недоношенного новорожденного.

В статье анализируется влияние различных материнских факторов в период беременности и родов на развитие внутриутробной инфекции и ее тяжести у новорожденного. Исследование проведено на группе из 133 недоношенных детей, рожденных матерями с инфекционным фактором риска, из них 82 (61,66%) детей с внутриутробными инфекциями (в том числе 47 (35,34%) детей с локализованными инфекциями (пневмониями) и 35 (26,32%) детей с сепсисом) и 51 (38,35%) ребенок с риском внутриутробных инфекций, без развития последних. Установлен профиль недоношенных новорожденных с сепсисом в неонатальном периоде, среди материнских клинико-анамнестических критериев значились инфекционные осложнения во время беременности (60%), родовые осложнения с преждевременным разрывом околоплодного пузыря (80%) и хориоамнионит (12%).

Ключевые слова: внутриутробная инфекция, недоношенный новорожденный, сепсис.

Introducere.

Infecția intrauterină constituie o cauză primordială și severă în morbiditatea și mortalitatea feto-neonatală, la scară mondială plasându-se pe locul întâi (42%), fiind urmată de asfixia în naștere (21%) [1]. În Republica Moldova infecția neonatală reprezintă o adevărată problemă, prin implicarea sa în structura mortalității perinatale și neonatale precoc. Se consideră drept infecție intrauterină de origine bacteriană cazurile de infecție confirmate prin criteriile: bacteriemie și/sau sepsis, depistarea semnelor clinice în primele 48-72 ore de viață și diagnosticul morfopatologic pozitiv al placentei și anexelor manifestate prin leziuni inflamatorii acute sau cronice cu sau fără precizarea agentului patogen și culturile placentare.

Materiale și metode.

A fost realizat un studiu caz-control, aplicând metoda clinico-anamnestică, pe un lot de 133 copii de la mame cu risc infecțios, din aceștia 82 (61,66%) copii cu infecții intrauterine (inclusiv 47 (35,34%) copii cu infecții localizate (pneumonii) și 35 (26,32%) copii cu sepsis) și 51 (38,35%) copii cu risc infecțios, care nu au realizat infecții intrauterine. Pentru analiza frecvențelor s-a calculat statistica χ^2 în Programul EpiInfo 7.2.2.6.

Rezultate.

Vârsta mamelor copiilor incluși în studiu este în mediu de $27,30 \pm 0,57$ ani ($DS=6,52$), vârsta minimă fiind de 17 ani și cea maximă de 47 ani. Mamele copiilor cărora au manifestat infecție generalizată

(sepsis) erau mai vârstnice, având $29,41 \pm 1,03$ ani ($DS=6,46$), comparativ cu mamele copiii cărora nu au realizat infecție ($26,44 \pm 0,89$ ani, $DS=6,14$) sau au avut infecții localizate ($26,41 \pm 0,99$ ani, $DS=6,68$).

Mamele au avut în mediu $2,23 \pm 0,15$ sarcini în anamneză ($DS=1,71$), acest număr fiind mai mare la mamele copiii cărora au realizat sepsis ($2,62 \pm 0,34$) și la mamele copiilor cu infecții localizate ($2,24 \pm 0,25$), comparativ cu mamele copiii cărora nu au realizat infecții ($1,92 \pm 0,18$).

Per total mamele copiilor cu manifestări infecțioase au avut în anamneză $1,63 \pm 0,08$ nașteri, cu variații între 5 și 1 nașteri ($DS=0,97$). Deși nu am stabilit diferențe statistic semnificative ($p > 0,05$) pentru această variabilă între loturile de studiu, putem remarca că femeile care au născut copiii cu sepsis au avut un număr mediu de 1,90 nașteri ($DS=1,14$), comparativ cu 1,5 nașteri în anamneză la femeile din celelalte două loturi de studiu.

Din toți copiii examinați, 93 (69,92%) erau cu domiciliu în zonele rurale și 40 (30,08%) în zonele urbane, fără diferențe statistice între loturi în dependență de aria de reședință ($\chi^2 2,28$, $p=0,319$).

Per ansamblu 60 (45,11%) din mamele copiilor incluși în studiu erau primigeste și 73 (54,89%) erau multigeste, fără suport statistic pe acest criteriu ($\chi^2 2,25$, $p=0,325$). Două treimi (80 – 60,15%) din mamele copiilor prematuri cu manifestări infecțioase erau primipare și altele 53 (39,85%) – multipare, fără diferențe statistice între loturi ($\chi^2 4,42$, $p=0,110$).

Distribuția manifestărilor infecțioase în funcție de greutatea la naștere a nou-născuților arată că 24 (40,68%) de nou-născuți diagnosticați cu sepsis aveau greutatea sub 1500 g, pe când 36 (48,65%) de nou-născuți care nu au realizat infecție aveau greutatea mai mare de 1500g ($\chi^2 12,99$, $p=0,002$), tabelul 1.

Marea majoritate a femeilor care au născut prematur au avut o anamneză obstetricală complicată,

Tabelul 1.

Repartizarea nou-născuților prematuri cu manifestări infecțioase în funcție de greutatea la naștere

Loturile de studiu	Greutatea la naștere, g				Total	
	<1500		≥1500			
	N	%	N	%	N	%
Lotul 1. Nou-născuți cu risc de infecție	15	25,42	36	48,65	51	38,35
Lotul 2. Nou-născuți cu infecție localizată	20	33,90	27	36,49	47	35,34
Lotul 3. Nou-născuți cu infecție generalizată	24	40,68	11	14,86	35	26,32
Total	59	100,00	74	100,00	133	100,00

Tabelul 2.

Prezența complicațiilor infecțioase în timpul sarcinii și manifestările acestora la mamele copiilor prematuri cu manifestări infecțioase

Prezența complicațiilor infecțioase în sarcină și manifestările acestora		Lotul 1. Nou-născuți cu risc de infecție		Lotul 2. Nou-născuți cu infecție localizată		Lotul 3. Nou-născuți cu in- fecție generalizată		Total	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Prezența	Nu	40	78,43	24	51,06	14	40,00	78	58,65
	Da	11	21,57	23	48,94	21	60,00	55	41,35
	Total	51	100	47	100	35	100	133	100
Manifestări	Patologie genitală	6	54,55	6	26,09	14	66,67	26	47,27
	ITU	2	18,18	8	34,78	7	33,33	17	30,91
	Infecții respiratorii	2	18,18	1	4,35	1	4,76	4	7,27
	TORCH	0	,00	3	13,04	0	,00	3	5,45
	ITS	2	18,18	3	13,04	2	9,52	7	12,73
	Patologia hepatică	0	,00	0	,00	1	4,76	1	1,82
	Corioamnionita	0	,00	3	13,04	0	,00	3	5,45
	Total	11	100	23	100	21	100	55	100

din ele 120 (90,91%) au avut câte două avorturi medicale și 112 (84,21%) - două și mai multe avorturi spontane, fără diferențe statistice între loturi.

Complicațiile infecțioase în sarcină s-au înregistrat la 55 (41,35%) din mamele care au născut copii prematuri cu manifestări infecțioase, având o frecvență mai mare la mamele nou-născuților cu infecție generalizată. Astfel prezența acestor complicații la 21 (60,0%) din mamele copiilor cărora au realizat sepsis este cu semnificație statistică, comparativ cu 23 (48,94%) mame copiilor cărora au avut infecții localizate și 11 (21,57%) mame copiilor cărora fiind la risc de a dezvolta infecție, nu au realizat-o (χ^2 14,36, df 2, $p=0,001$), tabelul 2.

Printre complicațiile infecțioase în timpul sarcinii la cele 133 femei au prevalat infecțiile genitale la 26 (47,27%) femei, fiind urmate de infecțiile tractului urinar (ITU) la 17 (30,91%) femei și infecțiile cu transmitere sexuală (ITS) la 7 (12,73%) femei. Alte infecții, cum ar fi infecțiile respiratorii, corioamnionita și infecția TORCH s-au diagnosticat mai rar, respectiv în 4 (7,27%) și în câte 3 (5,45%) cazuri, tabelul 2. Analizând cazurile în funcție de manifestările infecțioase neonatale remarcăm că la mamele copiilor care au realizat sepsis patologia genitală a prevalat statistic semnificativ ($p<0,05$) la 14 (66,67%) femei, comparativ cu 6 (54,55%) femei copiilor cărora nu au realizat infecție și la 6 (26,09%) femei care au născut copii cu pneumonie. Observăm o tendință de prevalare a ITU la mamele care au născut copii prematuri cu sepsis (7 – 33,33% cazuri) și infecții localizate (6 – 26,09% cazuri), comparativ cu mamele nou-născuților cărora nu au realizat infecții (2 – 18,18% cazuri). ITS s-a înregistrat la câte 2 femei care au fost la risc pentru realizarea infecției (18,18%) și au realizat sepsis (9,52%), comparativ cu 3 (13,04%)

femei care au născut copii prematuri cu pneumonie. Cele câte 3 femei (5,45%) care au fost diagnosticate cu corioamnionită și infecția TORCH au născut copii cu pneumonii. Nu se atestă diferențe statistice semnificative a variabilelor comparate între loturile de studiu (χ^2 20,996, df 14, $p=0,079$), tabelul 2.

În perioada sarcinii 86 (64,66%) din 133 femei au administrat tratament antibacterian, mai frecvent cele care au născut copii cu sepsis 28 (80%), comparativ cu 30 (68,83%) femei care au născut copii cu pneumonie și cu 28 (54,90%) femei copiilor cărora nu au realizat infecții, acest fenomen fiind explicat prin prezența mai frecventă a factorilor de risc infecțios la acestea (χ^2 5,74, df 2, $p=0,57$), tabelul 3. Analizând frecvența utilizării antibioticelor în timpul sarcinii remarcăm faptul că mamele care au născut copii cu infecție localizată le-au fost indicate antibiotice în 63,83% (30) cazuri, în lotul nou-născuților cu sepsis mamele le-au fost administrate antibiotice în timpul sarcinii în 80,0% (28) cazuri, ($p<0,05$), iar în lotul copiilor fără realizarea infecției utilizarea antibioterapiei a fost stabilită în 54,9% (28) cazuri, datorită prezenței factorilor de risc infecțios ce au argumentat administrarea antibioterapiei (χ^2 5,74, df 2, $p=0,57$).

Analiza datelor privind administrarea antibioticelor mamele în dependență de manifestările infecției neonatale remarcă că 50 (58,14%) din ele au utilizat cefalosporine, 24 (27,91%) - macrolide, 13 (15,12%) - peniciline și 3 (3,49%) femei - lincozamide, fără diferențe statistice semnificative în funcție de manifestările infecției neonatale (χ^2 3,91, df 8, $p=0,865$), tabelul 3.

Ruperea prematură a pungii amniotice (RPPA) este un factor declanșator și favorizant în realizarea infecției intrauterine pe cale ascendentă și în

Tabelul 3.

Antibioticoterapia administrată de mamele nou-născuților prematuri cu manifestări infecțioase

		Lotul 1. Nou-născuți cu risc de infecție		Lotul 2. Nou-născuți cu infecție localizată		Lotul 3. Nou-născuți cu in- fecție generalizată		Total	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Utilizarea antibioticelor	Nu	23	45,10	17	36,17	7	20,00	47	35,34
	Da	28	54,90	30	63,83	28	80,00	86	64,66
	Total	51	100	47	100	35	100	133	100
Antibiotice indicate	Peniciline	5	17,86	6	20,00	2	7,14	13	15,12
	Cefalosporine	15	53,57	16	53,33	19	67,86	50	58,14
	Macrolide	7	25,00	9	30,00	8	28,57	24	27,91
	Lincozamide	1	3,57	1	3,33	1	3,57	3	3,49
	Total	28	100	30	100	28	100	86	100

incidența nașterii premature, în cadrul acestui studiu s-a înregistrat la 93 (69,92%) de femei. Se atestă că nașterea s-a complicat cu RPPA la 29 (82,86%) femei care au născut copii cu sepsis, comparativ cu 29 (56,86%) femei copiii cărora nu au realizat infecție (χ^2 7,382, df 2, $p=0,025$).

Nașterea s-a rezolvat pe căi naturale la 113 (84,96%) femei și prin operație cezariană (OC) la 20 (15,04%) femei, fără diferențe statistice în funcție de manifestările infecției neonatale (χ^2 1,40, df 2, $p=0,496$).

Din totalul de 133 femei incluse în studiu numai 8 (6,02%) au avut febră în naștere, acestea fiind distribuite practic într-un număr egal de cazuri în cele trei loturi de studiu de nou-născuți (χ^2 8,11, df 2, $p=0,667$). Hipertemia este un simptom al corioamnionitei, depistându-se la jumătate din femeile cu corioamnionită. Corioamnionita s-a întâlnit în studiul nostru la 16 (12,03%) din femei, mai frecvent la 7 (20%) din mamele copiilor prematuri cu sepsis și la 6 (12,77%) din mamele copiilor cu infecții localizate (χ^2 3,95, df 2, $p=0,139$), tabelul 4.

După naștere 88 (66,17%) din mamele incluse în studiu au administrat antibiotice: 34 (72,34%) mame copiii cărora au avut pneumonii și 26 (74,29%)

mame copiii cărora au realizat sepsis, comparativ cu 28 (54,9%) mame copiii cărora nu au realizat infecții. Cel mai frecvent mamelor le-au fost prescrise cefalosporine în 60,23% (53) cazuri, urmate de macrolide – în 30,68% (27) cazuri. Mamele care au dat naștere copiilor cu sepsis 18 (69,23%) au administrat mai frecvent cefalosporine și cel mai rar antibiotice penicilinice (3,85%). Aceste diferențe nu au avut semnificație statistică (χ^2 2,517, df 4, $p=0,642$).

Frecvența de administrare a antibioticelor în timpul nașterii – 66,17% (88) este practic identică cu frecvența de administrate a acestora în timpul sarcinii – 69,92% (93) cazuri, ceea ce denotă continuitatea măsurilor de control infecțios pentru prevenirea infecțiilor neonatale, tabelul 5.

Discuții.

Frecvența de evoluție a procesului infecțios cu manifestare clinică este estimată la aproximativ 10-15% din totalul infecțiilor intrauterine, iar severitatea acestora depinde de mai mulți factori: tipul patogenului, virulența și concentrația sa, precum și de starea imunologică a mamei și a fătului [2, 3].

Se estimează că până la 40% dintre nașterile premature au o cauză infecțioasă, fie datorită unei infecții acute, fie a reactivării unor infecții cronice

Tabelul 4.

Prezența corioamnionitei în naștere la mamele copiilor prematuri cu diferite manifestări infecțioase

	Lotul 1. Nou-născuți cu risc de infecție		Lotul 2. Nou-născuți cu infecție localizată		Lotul 3. Nou-născuți cu infecție generalizată		Total		χ^2	p
	N	%	N	%	N	%	N	%		
Nu	48	94,12	41	87,23	28	80,00	117	87,97	3,95	0,139
Da	3	5,88	6	12,77	7	20,00	16	12,03		
Total	51	100,00	47	100,00	35	100,00	133	100,00		

Tabelul 5.

Administrarea antibioticelor după naștere de către mamele copiilor prematuri cu diferite manifestări infecțioase

		Lotul 1. Nou-născuți cu risc de infecție		Lotul 2. Nou-născuți cu infecție localizată		Lotul 3. Nou-născuți cu sepsis		Total	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Utilizarea antibioticelor	Nu	23	45,10	13	27,66	9	25,71	45	33,83
	Da	28	54,90	34	72,34	26	74,29	88	66,17
	Total	51	100,00	47	100,00	35	100,00	133	100,00
Antibiotice indicate	Peniciline	4	14,29	3	8,82	1	3,85	8	9,09
	Cefalosporine	16	57,14	19	55,88	18	69,23	53	60,23
	Macrolide	8	28,57	12	35,29	7	26,92	27	30,68
	Total	28	100,00	34	100,00	26	100,00	88	100,00

materne [4]. În contextul infecției, o cascadă de citokine proinflamatorii este declanșată în organismul matern, stimulând contracțiile premature și travaliul înainte de termen, proces care este agravat de complicațiile obstetricale precum RPPA [5]. Corioamnionita este o afecțiune gravă a sarcinii în care membranele care înconjoară fătul (corionul și amnionul) și lichidul amniotic sunt infectate de bacterii, cauzând inflamare și crește riscul de complicații, inclusiv RPPA, corioamnionită și septicemie neonatală [6]. Sepsisul neonatal poate apărea la 1-2% dintre copiii proveniți din aceste mame, cu creșterea riscului până la 15,2% în cazul asocierii și a nașterii premature.

Studiul realizat a permis conturarea profilului nou-născutului prematur cu manifestări infecțioase de diferită severitate în corelare cu manifestările procesului infecțios în sarcină și la naștere, precum și cu intervențiile medicamentoase, în special tratamentul antibacterian matern. Mamele care au născut copii cu sepsis aveau o vârstă mai mare ($29,41 \pm 1,03$ ani), mai frecvent au realizat complicații infecțioase în sarcină – 21 (60%), nașterea la care s-a complicat cu RPPA – 29 (82,86%) și corioamnionită – 16 (12,03%), cu administrarea antibioticoterapiei în sarcină și naștere la 28 (80%) și 26 (74,29%) femei, respectiv.

Concluzii.

Complicațiile infecțioase în timpul sarcinii (60%), manifestate îndeosebi prin patologie genitală, infecții ale tractului urinar și infecții cu transmitere sexuală, complicarea nașterii cu RPPA (80%) și corioamnionită (12%) sunt asociate frecvent cu contaminare intrauterină pe cale ascendentă a fătului și nou-născutului prematur și dezvoltarea sepsisului neonatal.

Dacă administrarea antibioticilor în sarcină și naștere a alcătuit în lotul copiilor cu sepsis - 80% și 74,29%, respectiv, în lotul copiilor cu pneumonii - 68,83% și 72,34% respectiv, atunci administrarea acestora la câte 54,9%, respectiv, din femeile nou-născuții cărora nu au realizat infecții trebuie analizată minuțios, îndeosebi administrarea acestora intrapartum în lipsa febrei și corioamnionitei materne.

Bibliografie.

1. Vogel JP, Souza JP, Mori R, Morisaki N, Lumbiganon P, et al., on behalf of the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health Research Network. *Maternal complications and perinatal mortality: findings of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health*. BJOG 2014; 121 (Suppl. 1): 76–88.
2. Sukumaran, A., et al. (2019). *Neonatal immune adaptations in response to intrauterine infections*. Clinical Infectious Diseases, 69(3), 564-571.
3. Heath, P. T., & Culver, D. (2022). *Perinatal infections and immune responses in neonates*. Infectious Disease Clinics of North America, 36(1), 93-110.
4. Goldenberg, R. L., Culhane, J. F., Iams, J. D., & Romero, R. (2008). Epidemiology and causes of preterm birth. The Lancet, 371(9606), 75-84.
5. Romero, R., Espinoza, J., & Kusanovic, J. P. (2014). The preterm parturition syndrome. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 121(2), 127-166.
6. Gomez-Lopez, N., Romero, R., Xu, Y., Leng, Y., Garcia-Flores, V., Miller, D., ... & Hassan, S.S. (2017). *Fetal inflammatory response syndrome: the origins of a concept, pathophysiology, diagnosis, and obstetrical implications*. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine, 22(5), 265-277.

CZU [614.2 + 616-053.2 + 616-071] : [37.012.6 + 316.61]

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.26>

TRENDURILE ISTORICE ȘI PROGNOZAREA INDICATORILOR SĂNĂTĂȚII COPILULUI CU VÂRSTA DE 0-5 ANI

¹Ala CURTEANU, dr. hab. în șt. med., conf. cercet.,²Svetlana ȘCIUCA, dr. hab. în șt. med., prof. univ., membru-cor. AȘM,²Oleg LOZAN, dr. hab. în șt. med., prof. univ.,¹IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova²IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldovae-mail: alacurteanu@yahoo.com

Rezumat.

Mortalitatea copilului cu vârsta 0-5 ani reprezintă cel mai sensibil indicator pentru evaluarea accesului la asistența medicală de calitate. A fost realizat un studiu populațional longitudinal retrospectiv al evoluției mortalității copiilor de 0-5 ani prin analiza indicatorilor din anii 1990-2020. Am efectuat prognoza evoluției mortalității copiilor de 0-5 ani către 2030 în baza seriilor temporale istorice, aplicând modelul ARIMA (0,1,0). S-a constatat un declin total al mortalității de 0-5 ani de 58,33%, cu o rată anuală de reducere de 2,29%, îndeosebi pe seama mortalității postneonatale (1-59 luni) până în anul 2000. Prognoza mortalității copiilor 0-5 ani a stabilit o predicție prospectivă de declin.

Cuvinte cheie: copil, mortalitatea în vârstă de până la 5 ani, prognozare.

Summary. Historical trends and forecast of health indicators of a child under 5 years.

Under-5 mortality (U5M) is the most sensitive indicator for the evaluation of the access to quality healthcare. A retrospective longitudinal study of the U5M trend was carried out by analyzing the indicators from 1990-2020. We forecast the evolution of the U5M by 2030 based on historical time series, applying the ARIMA (0,1,0) model. A total decline in U5M of 58.33% was found, with an annual reduction rate of 2.29%, especially due to post-neonatal mortality (1-59 months) until the year 2000. Forecast of mortality of children aged 0-5 years established a forward-looking prediction of decline.

Key words: child, under-five mortality, forecasting.

Резюме. Исторические тенденции и прогноз показателей здоровья детей в возрасте 0-5 лет.

Смертность детей в возрасте 0-5 лет является наиболее чувствительным показателем для оценки доступа к качественной медицинской помощи. Проведено ретроспективное лонгитудинальное популяционное исследование тренда смертности детей в возрасте 0-5 лет за 1990-2020 годы и прогноз показателя до 2030 г. на основе исторических временных рядов с применением модели ARIMA (0,1,0). Было обнаружено общее снижение смертности в возрасте 0-5 лет на 58,33% при годовом показателе снижения 2,29%, особенно за счет постнеонатальной смертности (1-59 месяцев) до 2000 года. Прогноз смертности детей в возрасте 0-5 лет показывает сокращение числа таких случаев в перспективе.

Ключевые слова: ребенок, смертность в возрасте до 5 лет, прогнозирование.

Introducere.

Vârsta 0-5 ani este primordială pentru formarea sănătății copilului, aceasta fiind cea mai vulnerabilă perioadă pentru supraviețuirea lui. Indicatorii mortalității copilului, inclusiv pe segmentele de vârstă (neonatală, infantilă, 1-5 ani și 0-5 ani), reprezintă cei mai sensibili indicatori pentru evaluarea accesului la asistența medicală de calitate pentru mame și copii. Studiarea modificărilor în numărul deceselor sau ratelor anuale de reducere (RAR) a mortalității copiilor este utilă pentru înțelegerea modalității în care performanța în sănătatea mamei și copilului se poate referi la ajustările politicii de sănătate [1]. Studiul în aspect temporal al patternurilor de date ale

mortalității copiilor de 0-5 ani permite diferențierea schimbărilor produse în mortalitatea copiilor pe segmentele de vârstă, dar și în diferite perioade de timp. Schimbările mortalității copiilor au loc pe seama tendințelor demografice ale populației, schimbărilor tehnologiilor bazate pe dovezi, pentru asigurarea supraviețuirii copiilor și îmbunătățirea condițiilor de viață ale populației.

Scopul studiului a constat în elucidarea tendințelor principalilor indicatori ai sănătății copilului de 0-5 ani în aspect istoric și evolutiv.

Materiale și metode.

A fost realizat un studiu populațional longitudinal retrospectiv al evoluției mortalității copiilor de 0-5 ani

pentru realizarea căruia au fost analizați indicatorii mortalității din perioada 1990-2020 preluați din anuarele statistice ale sistemului de sănătate. Calculele indicatorilor mortalității s-au efectuat conform Hotărârii Consiliului Colegial al MS „Indicii de evaluare a sănătății populației și analiza activității instituțiilor curative” (Anexa nr.17 la procesul-verbal nr. 5 din 20.06.2000) pe un eșantion de 24203 cazuri de deces în vârstă 0-5 ani. Am studiat declinul ratelor mortalității pe fiecare segment de vârstă la copiii de 0-5 ani (%) și RAR medii a mortalității aferente acestor indicatori în anii 1990-2000 și 2001-2020 și am comparat indicatorii naționali cu cei de la nivel global. Am efectuat prognozarea evoluției indicatorilor mortalității copiilor de 0-5 ani către 2030 în baza seriilor temporale istorice (1990-2020). Pentru modelarea mortalității de 0-5 ani a fost construită o funcție matematică, reprezentând corelația dintre variabilă și timp. Pentru modelul ARIMA (0,1,0) s-a inclus o serie din 41 de observații, din care 31 au prezentat indicatorii mortalității din anii 1990-2020 și 10 observații fiind anii 2021-2030, supuși prognozei.

Statisticile descriptive (Ljung-Box Q) pentru modelul 0-5 ani au alcătuit $R^2 0,959$ (11,33, $p=0,880$).

Rezultate și discuții.

Conform datelor statisticii oficiale, declinul (în %) cel mai important al ratelor cumulative ale mortalității neonatale, infantile, 1-5 ani și celei sub 5 ani a avut loc în perioada 1-12 luni (75%), fiind urmat de cel din vârstă 1-5 ani (72,58%) și în prima lună de viață (31,9%), declinul total fiind de 58,33%. Timp de 30 de ani analizați rata medie anuală de reducere (RAR) a mortalității sub 5 ani a fost de 2,29%, a mortalității de 1-5 ani – 2,34%, a mortalității de 1-12 luni – 2,42% și a mortalității neonatale – 1,03% (Figura 1).

Analiza declinului (%) ratelor mortalității neonatale, infantile, 1-5 ani și celei de până la 5 ani (Figura 2) și RAR medii a acestor indicatori (Figura 3) pe perioadele 1990-2000 și 2001-2020 a arătat că în perioada 2001-2020 progresele de descreștere a indicatorilor au fost mai evidente, comparativ cu anii 1990-2000.

În perioada 2001-2020 declinul cel mai important a fost înregistrat pentru ratele mortalității postneonatale

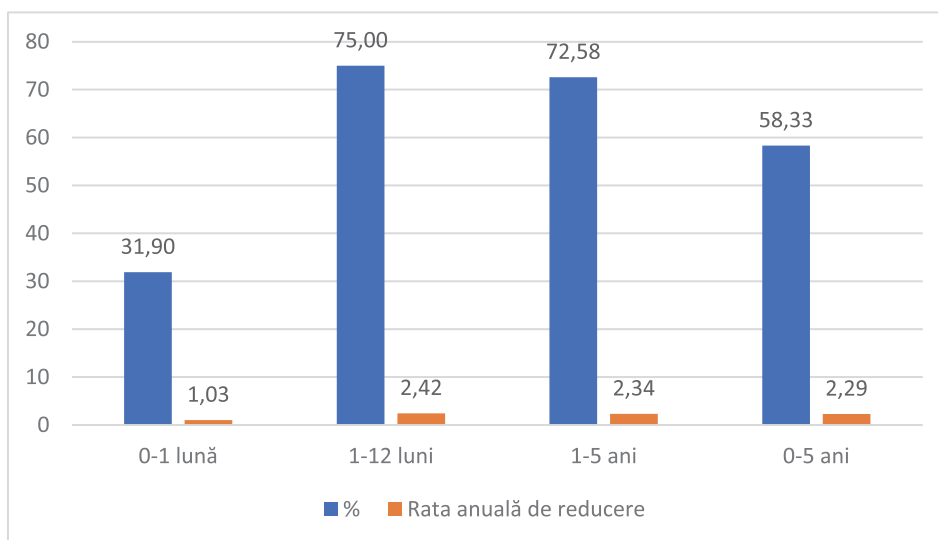


Figura 1. Declinul (%) ratelor mortalității neonatale, infantile, 1-5 ani și celei sub 5 ani și ratele anuale de reducere a acestor indicatori, 1990-2020.

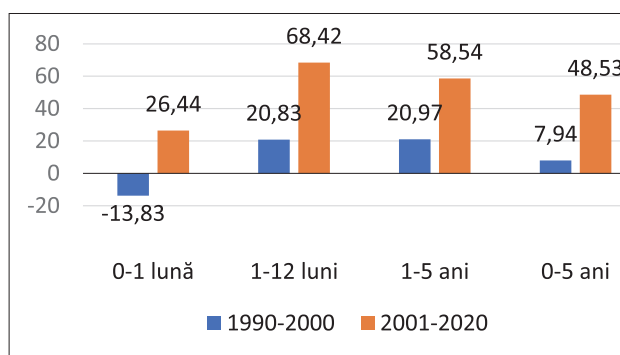


Figura 2. Declinul (%) ratelor mortalității copiilor pe segmentele de vârstă în anii 1990-2000 și 2001-2020.

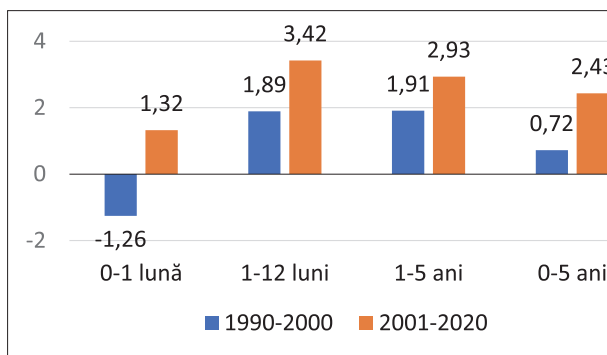


Figura 3. RAR medii (%) a mortalității copiilor pe segmentele de vârstă în anii 1990-2000 și 2001-2020.

(1-12 luni) (de 3,3 ori) și la vârsta de 1-5 ani (de 2,8 ori), comparativ cu perioada 1990-2000, în care avem, dimpotrivă, o creștere a mortalității neonatale cu 13,83%, care a cauzat un declin moderat al mortalității sub 5 ani (7,94%). Ratele medii anuale de reducere a mortalității de 1-12 luni (3,42%) și 1-5 ani (2,93%) din perioada 2001-2020 depășesc de 1,8 și 1,53 ori, respectiv, ratele pentru aceleași segmente de vârstă (1,89% și 1,91%) din anii 1990-2000, precum și de 2,6 ori și de 2,2 ori rata medie anuală de reducere a mortalității neonatale (1,32%) în anii 2001-2020.

În perioada 1990-2000 RAR medie a mortalității neonatale a fost în descreștere cu 1,26%. Per general, putem constata că în anii 1990-2020 progresul în reducerea mortalității sub 5 ani este datorat mortalității postneonatale (1-59 de luni) și că din anul 2001 a avut loc un progres mai accelerat în diminuarea mortalității copiilor pe toate segmentele de vârstă.

Tabelul 1 agrează ratele medii anuale de schimbare a mortalității neonatale, a celei postneonatale și la vârsta 0-5 ani, conform Grupului ONU Interinstituțional pentru estimarea mortalității copiilor (UN IGME) [2, 3], și statisticii oficiale a Ministerului Sănătății. Variațiile ratelor pe perioadele de timp analizate se explică prin faptul că estimările Grupului ONU includ, în afară de

datele statisticii naționale, și alte surse relevante de date (recensăminte, sondaje, registrele bolilor, etc.), precum și prin faptul că analiza datelor este efectuată în câteva etape analitice, folosind instrumente standardizate, în ultimul timp îndeosebi regresia gaussiană a procesului spațio-temporal. Toate aceste procese complexe se efectuează pentru asigurarea comparabilității indicatorilor statistici între țări.

Dacă în anii 1990-2015 RMNP în Republica Moldova s-a micșorat cu 36,49%, atunci în anii 1990-2020 indicatorul atinge valoarea de 39,19%. Rata medie anuală de reducere a MNP alcătuiește 1,4% în 1990-2015 și 1,26% în anii 1990-2020, fiind în scădere. Se observă o stagnare a reducerii RMN, care s-a menținut la nivelul de 31,91% pentru perioadele analizate, dar cu descreșterea RAR medii a RMN de la 1,4% (1990-2015) la 1,03% (1990-2020). Se înregistrează un spor cu 8,45% de reducere a ratei mortalității postneonatale (1-59 luni) din perioada 1990-2015 (62,68%), comparativ cu perioada 1990-2020 (71,13%), cu toate că RAR medie a indicatorului a scăzut de la 2,41% (1990-2015) la 2,29% pentru perioada 1990-2020.

La nivel global, reducerea mortalității neonatale a fost mai accelerată, comparativ cu Republica Moldova, pentru ambele perioade analizate: 47%

Tabelul 1.

Ratele medii anuale de reducere a mortalității copiilor pe segmente de vârstă, 1990-2020

Perioada de timp	Rata mortalității neonatale		Rata mortalității 1-59 luni		Rata mortalității sub 5 ani	
	Datele rapoartelor [5, 49]	Datele anualelor MS	Datele rapoartelor [5, 49]	Datele anualelor MS	Datele rapoartelor [5, 49]	Datele anualelor MS
1990-2020	1,9	1,03	4,6	2,29	2,8	1,88
1990-2000	+1	+1,26	3,1	1,09	0,6	0,72
2001-2020	3,3	1,32	5,3	3,25	3,9	2,43

Sursa: [2, 3], anualele statistice ale sistemului de sănătate din Moldova.

Tabelul 2.

Progresul comparativ în reducerea mortalității sub 5 ani în Republica Moldova și în lume pentru perioadele 1990-2015 și 1990-2020 (%)

Mortalitatea	% reducere a indicatorului				Rata medie anuală de reducere, %			
	Moldova		Date globale [2, 3]		Moldova		Date globale [2, 3]	
	1990-2015	1990-2020	1990-2015	1990-2020	1990-2015	1990-2020	1990-2015	1990-2020
Neonatală precoce	36,49	39,19	-	-	1,4	1,26	-	-
Neonatală	31,91	31,91	47 ⁵	54 ⁴⁹	1,23	1,03	1,88	2,6 ⁴⁹ 2,4 *
1-59 de luni	62,68	71,13	58 ⁵	64%*	2,41	2,29		4,6 3,6** 3,3*

*1990-2021, **1990-2019. Sursa: [2, 3], anualele statistice ale sistemului de sănătate din Moldova.

(1990-2015) și 54% (1990-2020). RAR medie a MN este de 1,53 ori mai înaltă în lume decât în Moldova în anii 1990-2015, crescând de 2,5 ori în anii 1990-2020. În schimb, reducerea mortalității postneonatale în Moldova a fost mai accelerată decât în lume: 62,68% comparativ cu 58% (1990-2015) și 71,13% comparativ cu 64% (1990-2020), indicatorul global disponibil fiind cel pentru 1990-2021 (Tabelul 2).

Tendențele indicatorilor mortalității copiilor în Republica Moldova sunt într-o măsură similară cu tendințele globale, însă indică un progres mai modest în reducerea MN, comparativ cu 1-59 de

luni, ceea ce se explică prin trecerea la îngrijirea nou-născuților extrem de prematuri din 2008. Din 2007, odată cu introducerea tehnologiilor înalte, asistența medicală a nou-născuților s-a concentrat pe nou-născuții prematuri, ceea ce a contribuit la supraviețuirea acestora în perspectivă medie și lungă [4]. Modernizarea serviciului neonatal din 2007 nu a putut duce în scurt timp la o scădere rapidă a ratelor MN pe contul nou-născuților prematuri. Acesta este un proces îndelungat, care depinde nu numai de îngrijirea îmbunătățită pentru nou-născuți, ci și de sănătatea femeilor și de îngrijirea pe care o primesc.

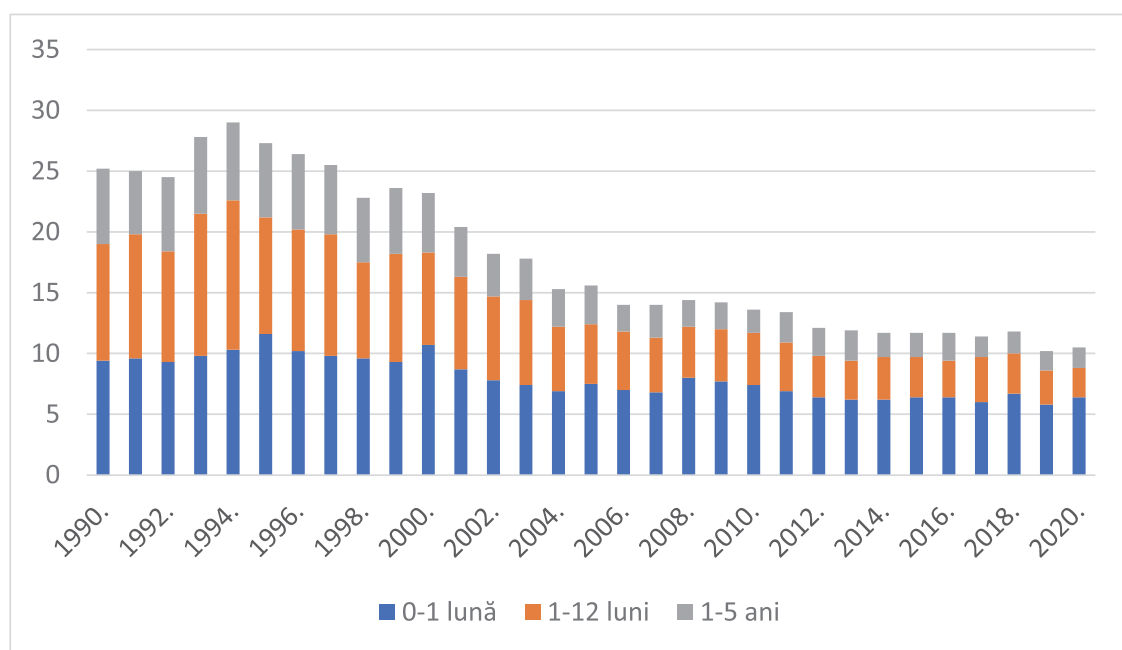


Figura 4. Distribuția ratei mortalității la 0-5 ani pe segmentele de vârstă, 1990-2020.

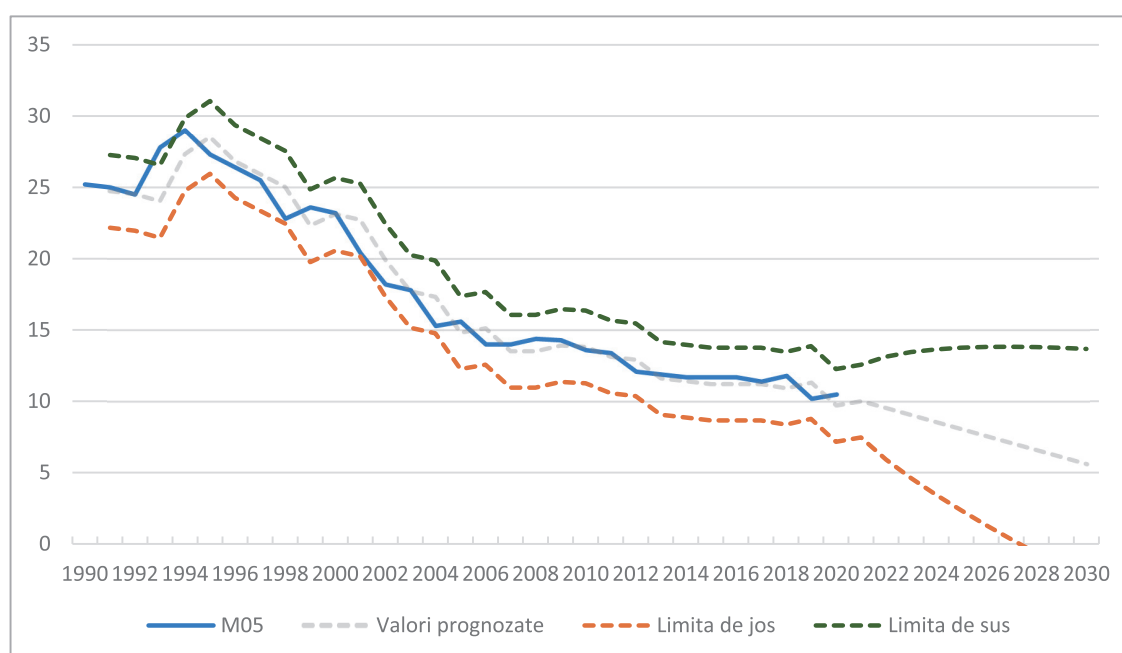


Figura 5. Mortalitatea copiilor de 0-5 ani: valori istorice (1990-2020) și prognozate (2021-2030).

Distribuția ratelor mortalității copiilor sub 5 ani în diferite perioade de vârstă a copilului în 1990-2020 este prezentată în Figura 4. Ratele mortalității neonatale (0-28 de zile), postneonatale (1 lună - 1 an) și la vârsta de 1-5 ani au fost analizate pentru a cuantifica distribuția acestora în mortalitatea sub 5 ani pe segmentele menționate de vârstă. În perioada analizată se constată o reducere a mortalității infantile cu 75% (de la 9,6‰ la 2,4‰), a mortalității la 1-5 ani cu 72,58% (de la 6,2‰ la 1,7‰) și a mortalității neonatale cu 31,9% (de la 9,4‰ la 6,4‰).

Analiza seriilor temporale ale mortalității copiilor este importantă din prisma diferențierii schimbărilor care apar ca urmare a influenței diferitor determinanți ai sănătății, fiind dependente de timpul în care s-au produs schimbările, totodată contribuie la planificarea măsurilor viitoare de îmbunătățire a sănătății copiilor, precum și la utilizarea eficientă a resurselor.

Analiza tendinței indicatorului mortalității copiilor de 0-5 ani conform modelului ARIMA (0,1,0) cu valoarea R^2 peste 0,8 relevă că mortalitatea are o tendință descrescătoare, iar seria indicatorilor indică non-staționaritatea acestora. Nu s-a observat pentru niciunul din modele autocorelarea observațiilor între ani, fapt confirmat prin statistica Ljung-Box Q, care este nesemnificativă.

Modelul include seria temporală din anii 1990-2020 sau valorile istorice, valorile calculate cu intervalul de încredere (ÎI) prezentat de limitele de sus și de jos și valorile prognozate din anul 2021 până în 2030 (constanta -0,49, $t=-2,151$, $p=0,040$). Valoarea mortalității de 0-5 ani prognozată în 2030 alcătuiește 5,6 la 1000, cu limita de jos de 0 și limita de sus 13,67 la 1000, iar către anul 2025: 8,05 la 1000, cu limita de jos de 2,35 și limita de sus 13,75 la 1000, Figura 5. Calitatea modelului se poate, de asemenea, observa din faptul că valorile istorice se includ bine în limitele de sus și de jos calculate.

Am studiat impactul general asupra sănătății copilului în anii 1990-2020, analizând tendințele mortalității copiilor cu vârsta de 0-5 ani atât retrospectiv, cât și prospectiv. Indicatorii studiați au fost analizați în comparație cu indicatorii globali și ai altor țări, pentru a identifica progresele realizate și lacunele rămase. De asemenea, am descris tendințele mortalității copiilor de vârstă 0-5 ani cu o analiză mai profundă a perioadei primei luni de viață a copilului. Îmbunătățirea indicatorilor a avut loc în toate

segmentele de vârstă, dar mai important în perioada postneonatală, similar cu tendințele mondiale.

Concluzii.

În anii 1990-2020 declinul total al mortalității de 0-5 ani în Republica Moldova a alcătuit 58,33%, cu o rată anuală de reducere de 2,29%. Raportul dintre mortalitatea neonatală și cea postneonatală constituie 30% : 70%.

Analiza declinului (%) ratelor mortalității de 0-5 ani pe segmentele de vârstă (neonatală, infantilă, 1-5 ani) în anii 1990-2000 denotă că progresul cel mai important în reducerea mortalității copiilor de 0-5 ani se atribuie mortalității postneonatale (1-59 luni), iar în perioada 2001-2020 diminuării mortalității copiilor pe toate segmentele de vârstă.

Compararea dinamicii mortalității copiilor în grupurile de vârstă și în perioadele de timp studiate relevă că declinul mortalității neonatale a progresat mai lent în Republica Moldova (cu 31,91% în ambele perioade de timp) decât în lume – cu 47% în anii 1990-2015 și cu 54% în anii 1990-2020, respectiv. Totodată, mortalitatea postneonatală s-a redus mai intens în Moldova – cu 62,68% în anii 1990-2015 și cu 71,13% în anii 1990-2020 decât în lume (58% și 64% respectiv), în perioadele de timp respective.

Prognozarea mortalității copiilor 0-5 ani cu ajutorul modelului ARIMA (0,1,0) a stabilit o predicție prospectivă satisfăcătoare de declin.

Bibliografie.

1. Ogbuoji, O., Qi, J., Olson, Z.D., Yamey, G., et al. *Annual Rates of Decline in Child, Maternal, Tuberculosis, and Noncommunicable Disease Mortality across 109 Low- and Middle-Income Countries from 1990 to 2015* (Chapter 5). In: Jamison, D.T., Gnan, H. et al. eds. *Diseases control priorities: improving health and reducing poverty*, volume 9 [online]. The World Bank publication. 2018, pp. 105-120.
2. *Levels & Trends in Child Mortality Report 2021*. Estimates Developed by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. [online] United Nations Children's Fund (UNICEF), 2022. 70 p.
3. *Levels & Trends in Child Mortality Report* [online]. Estimates Developed by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. United Nations Children's Fund, World Health Organization, The World Bank, United Nations, 2015. 32 pages.
4. Stratulat, P., Paladi, Gh., Gațcan, Ș. și al. *Prematuritatea: aspecte obstetricale și neonatale*. Ch.: Tipografia Foxtrot, 2013. 454 p. ISBN 978-9975-120-30-2.

CZU: 614.253.8:174:340.6

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.27>

PROBLEME ETICE ŞI JURIDICE ALE CONSIMŢĂMÂNTULUI INFORMAT AL PACIENTULUI: CUM SĂ EVITĂM ERORILE

¹Constantin PISARENCO, dr. în drept, conf. univ.,²Mihaela MANEA, m.m.s.p.¹Universitatea Liberă Internațională din Moldova, Chişinău, Republica Moldova²IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chişinău, Republica Moldovae-mail: constantin.pisarenco@gmail.com

Rezumat.

Articolul abordează aspectele etice şi juridice ale consimţământului informat, subliniind importanţa informării pacientului despre tratamente, riscuri şi alternative. Autorii evidenţiază creşterea litigiilor legate de drepturile pacienţilor şi subliniază necesitatea documentării corecte a consimţământului pentru a evita problemele juridice. Standardele internaţionale, precum Declaraţia de la Helsinki şi Convenţia privind drepturile omului şi biomedicina, sunt discutate, recomandându-se checklist-uri detaliate pentru conformitate. În final, se accentuează importanţa protejării drepturilor pacienţilor şi a minimizării riscurilor legale pentru personalul medical.

Cuvintele-cheie: consimţământ informat, etică medicală, răspundere juridică, drepturile pacientului, erori medicale

Summary. Ethical and Legal Issues of Informed Patient Consent: How to Avoid Mistakes.

The article examines ethical and legal issues of informed voluntary consent in medical practice, stressing the need to inform patients about treatments, risks, and alternatives. It highlights increasing patient rights litigation and the importance of accurate documentation to avoid legal issues. International standards, including the Helsinki Declaration and the Convention on Human Rights and Biomedicine, are discussed, with a recommendation to use checklists for compliance. This article emphasizes the protection of patient rights and the reduction of legal risks for medical professionals.

Keywords: informed consent, medical ethics, legal liability, patient rights, medical errors.

Резюме. Этические и юридические проблемы информированного согласия пациента: как избежать ошибок.

В статье рассматриваются этические и юридические аспекты информированного добровольного согласия, подчеркивается важность информирования пациента о вариантах лечения, рисках и альтернативах. Авторы отмечают рост числа исков о правах пациентов и значимость точного документирования согласия во избежание юридических проблем. Обсуждаются международные стандарты, такие как Хельсинкская декларация и Конвенция о правах человека, предлагается использование контрольных листов для соблюдения требований. Статья акцентирует важность защиты прав пациентов и снижения юридических рисков для медицинского персонала.

Ключевые слова: информированное согласие, медицинская этика, юридическая ответственность, права пациента, медицинские ошибки.

Introducere.

Dreptul pacientului la informare şi consimţământ este un principiu fundamental al eticii medicale, creat pentru a proteja autonomia acestuia în tratament [34]. Consimţământul (voluntar sau liber) şi informat (CI) este esenţial în practica medicală, asigurând că pacientul primeşte informaţii clare despre intervenţiile medicale, scopurile, riscurile şi alternativele acestora, protejând totodată personalul şi instituţiile medicale împotriva litigiilor.

Importanţa completării corecte a CI a crescut în contextul cerinţelor sporite de transparenţă şi a numărului tot mai mare de litigii privind drepturile pacienţilor. Completarea incorectă sau lipsa informării

poate atrage consecinţe juridice, inclusiv răspunderea civilă şi penală a personalului medical.

Legislaţia internaţională precum Declaraţia de la Helsinki [35] şi Convenţia privind protecţia drepturilor omului şi biomedicina [9] subliniază necesitatea consimţământului informat pentru orice intervenţie medicală, stabilind standarde ce obligă personalul medical la transparenţă deplină privind starea de sănătate, metodele de tratament şi consecinţele posibile.

Totuşi, în practică, medicii se confruntă cu dificultăţi în completarea CI din cauza suprasolicitării, lipsei de timp sau a conştientizării insuficiente a consecinţelor, ceea ce afectează încrederea pacienţilor şi creşte riscurile pentru instituţiile medicale.

Scopul articolului este de a explora aspectele juridice și etice legate de obținerea consimțământului informat al pacientului, precum și de a propune măsuri pentru prevenirea greșelilor, inclusiv sub forma unui checklist special conceput pentru colectarea și completarea acestuia.

Material și metode.

Baza metodologică a cercetării include analiza juridică a documentelor și a legislației internaționale și naționale care reglementează problema obținerii consimțământului informat, cum ar fi Declarația de la Helsinki, Convenția privind drepturile omului și biomedicina, precum și decizii din cazuri precedente în domeniul practicii medicale. În plus, au fost utilizate date empirice, inclusiv proceduri judiciare legate de problema completării CI, precum și acte normative și recomandări ale asociațiilor medicale.

Rezultate și discuții.

Consimțământul informat este esențial în practica medicală modernă, servind ca instrument pentru reglementarea aspectelor juridice și etice dintre pacient și medic. Pacientul trebuie să aibă capacitate juridică și competență clinică pentru a-și exprima consimțământul informat [29], iar medicul trebuie să fie calificat pentru a explica riscurile și beneficiile intervenției medicale și a răspunde la toate întrebările pacientului.

Consimțământul informat are și o puternică componentă etică, susținând dreptul pacientului de a decide asupra propriei sănătăți. Faden și Beauchamp subliniază că acesta este un element de bază al bioeticii moderne, garantând participarea pacientului în procesul decizional [14]. Dreptul la consimțământul informat include și dreptul de a refuza intervenția, conform Convenției Europene pentru Drepturile Omului și Biomedicina (Oviedo, 1997), care prevede că orice intervenție necesită consimțământul informat al pacientului.

O atenție specială trebuie acordată nu doar procesului de informare, ci și modului de prezentare a informațiilor. O'Neil subliniază că simpla furnizare a informațiilor nu este suficientă — medicul trebuie să le transmită într-o formă accesibilă, evitând terminologia medicală complexă, care poate fi neclară pentru pacient [24].

Medicul are obligația de a explica pacientului toate aspectele intervenției propuse, inclusiv riscurile, opțiunile alternative de tratament și posibilele consecințe. Doar în acest caz se poate vorbi despre un consimțământ real, și nu formal.

În situațiile de urgență, când nu se poate obține consimțământul informat din cauza pierderii cunoștinței pacientului sau a amenințării vieții, consimțământul poate fi implicit. Acest lucru

înseamnă că intervenția medicală este realizată pe baza presupunerii că pacientul ar alege să primească ajutor dacă ar fi capabil să ia o decizie conștientă. Decizia pentru o astfel de intervenție este luată de un consiliu de medici sau, în situațiile de urgență în care nu se poate reuni un consiliu, de medicul curant (sau de gardă), cu mențiunea acestei decizii în documentația medicală a pacientului.

În multe țări europene și în Statele Unite, sunt o practică obișnuită așa-numitele „testamente medicale”, în care oamenii specifică din timp că nu doresc să fie resuscitați în cazul în care apare o astfel de situație. Cu toate acestea, chiar și în prezența unui astfel de document, medicii se pot afla în situații dificile, în care interpretarea voinței pacientului nu este clară [23].

Tot mai des, cadrele medicale completează discuțiile despre consimțământul informat cu mijloace de sprijinire a luării deciziilor (PDA, cum ar fi materiale educative cu desene, fotografii și diagrame, arbore decizional, videoclipuri, programe interactive pe bază de web, cum ar fi întrebări secvențiale cu feedback). PDA pot include chiar și instruire personalizată. Datele disponibile indică faptul că utilizarea PDA sporește conștientizarea pacienților cu privire la opțiunile de tratament și la potențialele riscuri și beneficii ale acestora [32].

Obligația etică a medicului constă nu doar în furnizarea de informații, ci și în asigurarea înțelegerii acestora de către pacient. În caz contrar, medicul riscă să încalce principiul echității și al încrederii, ceea ce poate avea consecințe juridice dacă intervenția se dovedește a fi nereușită sau dacă produce daune sănătății pacientului.

Consimțământul informat îndeplinește atât o funcție etică în protecția drepturilor pacientului, cât și una juridică, protejând personalul medical de reclamații. Documentul semnat confirmă că pacientul a fost informat asupra intervenției și că medicul și-a îndeplinit obligația de informare.

Totuși, studiile arată că personalul medical oferă adesea explicații formale, fără a oferi detalii cu privire la riscuri și alternative tratamentului, ceea ce duce la o înțelegere insuficientă de către pacient. Limbajul utilizat trebuie să fie clar, însă termenii medicali complicați îngreunează deseori comunicarea și înțelegerea. Consimțământul informat (CI) riscă să devină o formalitate birocratică, contravenind esenței sale — o decizie conștientă. CI trebuie să fie obținut fără careva presiuni, dar acest aspect este adesea ignorat. Lipsa de timp pentru explicații detaliate afectează legalitatea CI, iar informarea insuficientă poate duce la contestarea și nulitatea documentului,

aceste aspecte subliniază importanța unei pregătiri adecvate, atât din perspectiva juridică, cât și etică [22].

Consecințele juridice ale completării incorecte sau lipsei CI pot include răspunderea civilă, penală și profesională a personalului medical, mai ales dacă intervenția a avut efecte grave asupra sănătății pacientului.

Lipsa CI sau completarea sa incorectă duce la solicitarea despăgubirilor pentru prejudiciile cauzate de lipsa unei informări adecvate.

Lacunele în completarea consimțământului informat, manifestate prin completarea incorectă sau chiar absența acestuia, sunt extrem de frecvent întâlnite în documentele medicale, chiar și în cazul intervențiilor chirurgicale, variind de la 57,1% până la 100% [1, 6, 27, 28].

Lipsa sau completarea incorectă a consimțământului informat poate duce la compensații financiare semnificative. Astfel de procese vizează adesea despăgubiri pentru prejudiciul moral, cheltuieli materiale pentru tratamente suplimentare, precum și pierderea capacității de muncă.

În cadrul dosarelor penale privind încălcările în acordarea asistenței medicale, care au dus la vătămarea sănătății pacientului, lipsa sau completarea incorectă a consimțământului informat poate servi drept factor important ce indică posibila neglijență a personalului medical. Conform legislației în vigoare, cadrele medicale sunt obligate să respecte cu strictețe regulile stabilite în acordarea asistenței medicale, inclusiv informarea pacientului despre tratamentul preconizat și obținerea consimțământului său scris pentru intervenție.

În cazul în care consimțământul informat este completat cu deficiențe semnificative, cum ar fi informarea insuficientă a pacientului cu privire la posibilele riscuri ale intervenției medicale sau obținerea consimțământului fără a oferi explicații complete despre toate aspectele procedurii, pot fi considerate de către organele de urmărire penală și instanță ca o încălcare din neglijență a regulilor și metodelor de acordare a asistenței medicale. Acest aspect este deosebit de relevant în cazurile în care intervenția a cauzat o vătămare gravă a sănătății pacientului sau decesul acestuia. Conform legislației (art. 213 CP RM), astfel de acțiuni pot atrage răspundere penală, inclusiv închisoare de până la trei ani, precum și interzicerea dreptului de a ocupa anumite funcții sau de a desfășura anumite activități pe o perioadă de la doi până la cinci ani [7].

Pe lângă răspunderea civilă și penală, medicul poate fi supus unor sancțiuni disciplinare pentru încălcarea procedurii de obținere a consimțământului

informat. Dreptul medical modern prevede măsuri disciplinare, inclusiv suspendarea temporară de la muncă, eliberarea din funcție.

În Republica Moldova, obținerea consimțământului informat pentru intervențiile medicale a căpătat o importanță deosebită odată cu adoptarea Legii ocrotirii sănătății în 1995 [21]. În prezent, majoritatea actelor normative care reglementează activitatea medicală în țară, impun obligația personalului medical de a obține consimțământul informat al pacientului înainte de orice intervenție medicală, în special de natură invazivă. Pentru a uniformiza acest proces, Ministerul Sănătății a elaborat un formular standard de consimțământ informat, precum și o listă de intervenții medicale pentru care consimțământul scris este obligatoriu [25].

În ultimii ani, s-au realizat progrese semnificative în acest domeniu. Astfel, conform datelor lui A. Pădure, consimțământul informat era practic inexistent în fișele medicale ale pacienților spitalizați în 2003; în 2004 completarea lui era rară, însă deja în 2005 consimțământul a devenit parte din majoritatea fișelor medicale. Această dinamică pozitivă poate indica un nivel crescut de conștientizare a personalului medical cu privire la importanța consimțământului informat ca element-cheie în respectarea dreptului pacientului la autodeterminare și ca mijloc de protecție juridică pentru cadrele medicale [26, 27].

Conform datelor noastre, cazurile de necompletare a consimțământului informat sunt în prezent extrem de rare, însă persistă probleme legate de completarea sa corectă din punct de vedere juridic. Aceste dificultăți sunt determinate de necesitatea respectării stricte a tuturor cerințelor legale care reglementează procesul de obținere și documentare a consimțământului, inclusiv oferirea pacientului a informațiilor complete despre riscurile și beneficiile atât ale tehnologiilor medicale tradiționale, cât și ale celor progresiste, precum telemedicina. Una dintre sarcinile-cheie este elaborarea unor formulare de consimțământ informat accesibile și clare, pentru ca fiecare pacient, indiferent de nivelul educațional, apartenența etnică, religioasă sau de gen, să poată lua decizii conștiente și informate cu privire la tratamentul său. Un alt aspect important îl reprezintă crearea unor formulare electronice simple și eficiente, care să fie conforme cu legislația națională și să asigure protecția juridică a personalului medical. Pentru a rezolva aceste probleme, este necesară o abordare multidisciplinară, cu participarea specialiștilor în etică, drept, medicină și psihologie.

Pacientul trebuie întotdeauna să fie informat despre dreptul său de a refuza intervenția medicală în orice moment, chiar și după semnarea

consimțământului informat. Acest drept este consacrat în legislația internațională, precum Convenția privind drepturile omului și biomedicina [13], și joacă un rol esențial în asigurarea autonomiei pacientului. Medicul are obligația de a informa pacientul despre dreptul său de a refuza intervenția și de a explica posibilele consecințe ale acestei decizii, astfel încât pacientul să poată lua o decizie finală în cunoștință de cauză. În aceste situații, personalul medical trebuie să documenteze refuzul și conținutul discuției pentru a asigura protecția juridică.

Semnăturile pacientului și ale personalului medical sunt esențiale pentru a conferi consimțământului liber informat putere juridică. Semnătura pacientului confirmă acceptul său cu privire la condițiile procedurii și perceperea conștientă a tuturor informațiilor furnizate. Semnătura medicului atestă faptul că pacientului i-au fost oferite informații complete și detaliate.

Procesul de obținere a consimțământului informat este unul dintre aspectele cheie ale interacțiunii dintre pacient și personalul medical. Acesta asigură protecția drepturilor pacientului și participarea activă a acestuia în luarea deciziilor legate de propria sănătate. Este important ca acest proces să fie organizat ținând cont de particularitățile individuale ale pacientului, inclusiv limitările fizice, barierele lingvistice, dificultățile cognitive sau caracteristicile specifice vârstei.

Conform Convenției ONU privind drepturile persoanelor cu dizabilități, instituțiile medicale au obligația de a adapta formele și metodele de furnizare a informațiilor astfel încât acestea să fie accesibile pentru toate categoriile de pacienți [8].

Pacienții cu dizabilități fizice, cum ar fi cei cu deficiențe de vedere, auz sau vorbire, necesită o abordare specială în obținerea consimțământului. Pentru pacienții cu deficiențe de vedere, este important să se ofere informațiile într-un format accesibil. De exemplu, informațiile pot fi furnizate verbal, prin text Braille sau înregistrări audio [31]. Pacienții cu deficiențe de auz pot primi informații prin materiale scrise cu caractere mari sau prin intermediul unui interpret de limbaj mimico-gestual. În unele cazuri, sunt utilizate tehnologii moderne, cum ar fi ecrane de text sau aplicații mobile pentru traducere [4].

Pentru pacienții care nu cunosc limba de comunicare, este esențial să se asigure prezența unor traducători. Varianta ideală este angajarea unor traducători, în SUA pot fi utilizate servicii de traducere prin telefon sau video [20]. Pe lângă traducerea verbală, pacienților li se pot oferi materiale scrise în limba maternă, inclusiv formulare de consimțământ traduse sau materiale audio cu explicații detaliate

ale procedurii, precum și materiale vizuale (scheme, desene) care pot facilita înțelegerea unor concepte medicale complexe. Este important să se asigure că pacientul a înțeles corect informațiile, lucru care poate fi verificat prin feedback, de exemplu, prin adresarea unor întrebări de clarificare.

Aspectul etic al acestei sarcini constă în asigurarea faptului că pacientul nu se simte dezavantajat din cauza limitărilor fizice sau a necunoașterii limbii. Personalul medical are obligația de a crea condiții care să permită pacientului să participe activ în luarea deciziilor privind tratamentul său, asigurând accesibilitatea și înțelegerea informațiilor furnizate.

Pacienții cu tulburări cognitive necesită o atenție deosebită în obținerea consimțământului informat, deoarece capacitatea lor de a înțelege și de a lua decizii medicale poate fi parțial sau complet compromisă.

Pentru pacienții cu tulburări cognitive ușoare, cum ar fi stadiul incipient al demenței, este esențială evaluarea regulată a funcțiilor cognitive, inclusiv capacitatea de a înțelege informațiile, de a raționa asupra opțiunilor de tratament și de a lua o decizie conștientă. În acest sens, sunt utilizate instrumente specializate, cum ar fi MacArthur Competence Assessment Tool (MacCAT), conceput pentru a evalua capacitatea pacienților de a lua decizii în context medical și în cadrul studiilor clinice [18]. Normele etice impun un echilibru între respectarea autonomiei pacientului și protecția împotriva posibilelor consecințe ale deciziilor inadecvate cauzate de tulburările cognitive [3].

Înainte de obținerea consimțământului, este important să se realizeze o evaluare completă a stării cognitive a pacientului pentru a determina capacitatea acestuia de a lua decizii autonome. Metodele de comunicare trebuie adaptate, utilizând termeni simpli și materiale vizuale pentru a facilita înțelegerea la pacienții cu tulburări cognitive ușoare [33]. În cazurile în care pacientul nu este capabil să ofere un consimțământ conștient, responsabilitatea pentru luarea deciziilor revine reprezentantului legal sau tutorelui, care trebuie să acționeze în interesul pacientului. Deciziile ar trebui să se bazeze pe principiul „interesului superior” sau să reflecte dorințele anterioare ale pacientului. Totuși, deseori apar divergențe între pacient și reprezentant, mai ales în cazul studiilor clinice, ceea ce necesită dezvoltarea unor standarde etice clare pentru includerea unor astfel de pacienți în studii și tratamente [10].

Chiar și în cazul unei pierderi parțiale a capacității de înțelegere, pacienții trebuie să primească informații despre intervenția medicală planificată într-o formă accesibilă pentru ei. Pacienții cu tulburări cognitive trebuie informați într-un mod care să le permită să

înțeleagă esența tratamentului propus, chiar dacă decizia este luată de reprezentantul legal. Acest lucru impune personalului medical o pregătire specială și respectarea standardelor internaționale [15].

Provocările etice apar și în alegerea metodelor de tratament pentru tulburările cognitive, în special în cazul utilizării medicamentelor psihotrope. Principiul „să nu dăunezi” este deosebit de important, deoarece pacienții cu tulburări cognitive reprezintă un grup vulnerabil, predispus la efecte secundare. Prin urmare, toate deciziile medicilor trebuie să fie orientate nu doar spre controlul simptomelor, ci și spre îmbunătățirea calității vieții pacientului [33].

Pentru a proteja drepturile pacienților și a minimiza riscurile juridice, instituțiile medicale trebuie să implementeze proceduri standardizate, instruire în mod regulat și să desfășoare audituri interne. Aceste măsuri nu doar evită litigiile, ci și consolidează încrederea pacienților, esențială pentru menținerea unui nivel ridicat al serviciilor medicale.

Concluzii.

Consimțământul informat este esențial în practica medicală, atât pentru protecția juridică, cât și pentru respectarea dreptului pacientului la decizie autonomă. Corecta completare a consimțământului oferă dovada că pacientul a fost informat și a consimțit în cunoștință de cauză, iar deficiențele în documentare pot atrage consecințe juridice pentru cadrele medicale.

Instituțiile medicale trebuie să asigure informarea corespunzătoare a pacienților, inclusiv a celor cu dizabilități, prin adaptarea formularelor de consimțământ informat pentru diverse situații. Standardizarea procedurilor, instruirea personalului și auditul intern susțin atât calitatea îngrijirii, cât și protecția drepturilor pacientului.

Implementarea acestor recomandări nu doar reduce riscurile legale, dar și consolidează încrederea între pacient și personalul medical, contribuind la o practică medicală etică, sigură și responsabilă.

Bibliografie.

1. Akopov, V. I. *On the State, Legal Significance, and Possibilities for Improving the Level of Quality Control of Medical Care at the Pre-Trial Stage*. In *Current Issues of Forensic Medicine and Expert Practice at the Present Stage*, Moscow, 2006, pp. 307-309.
2. Alderson, P. *Competent Children? Minors' Consent to Health Care Treatment and Research*. *Social Science & Medicine*, vol. 65, no. 11, 2007, pp. 2272-2283.
3. Appelbaum, Paul S. *Assessment of Patients' Competence to Consent to Treatment*. *NEJM*, vol. 357, no. 18, 2007, pp. 1834-1840.
4. Brown, K., and Johnson, P. *Deaf and Hard of Hearing Patients: A Medical Communication Guide*. *The Lancet*, vol. 387, no. 10017, 2016, pp. 1976-1984.
5. *Canterbury v. Spence*, 464 F.2d 772, United States Court of Appeals for the District of Columbia Circuit, 1972.
6. Cheminava, R. V. On the Issue of Iatrogeny in Acute Surgical Diseases: Medical-Legal Qualification. In *Theory and Practice of Forensic Medicine*, St. Petersburg, 2006, pp. 121-122.
7. *COD Nr. 985 din 18-04-2002 CODUL PENAL AL REPUBLICII MOLDOVA*. Publicat: 14-04-2009 în Monitorul Oficial Nr. 72-74 art. 195.
8. *Convenția privind drepturile persoanelor cu dizabilități* a fost adoptată la New York de Adunarea Generală a Organizației Națiunilor Unite la 13 decembrie 2006.
9. Council of Europe. *Convention on Human Rights and Biomedicine*. Oviedo, 4 April 1997.
10. Dunn, L. B., Alici, Y., Roberts, L. W. Ethical Challenges in the Treatment of Cognitive Impairment in Aging. *Current Behavioral Neuroscience Reports*, vol. 2, 2015, pp. 226-233.
11. Dworkin, R. *Life's Dominion: An Argument About Abortion, Euthanasia, and Individual Freedom*. New York: Alfred A. Knopf, 1994.
12. Erofeev, S. V., Timofeev, D. N. Adverse Outcome of Medical Care in Ophthalmological Practice. In *Current Issues of Forensic Medicine and Expert Practice at the Present Stage*, Moscow, 2006, pp. 303-304.
13. European Court of Human Rights. *European Court of Human Rights*. Council of Europe, <https://www.echr.coe.int/>.
14. Faden, R. R., and Beauchamp, T. L. *A History and Theory of Informed Consent*. New York: Oxford University Press, 1986.
15. Fields, Lisa M., and Julia D. Calvert. Informed Consent Procedures with Cognitively Impaired Patients: A Review of Ethics and Best Practices. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, vol. 69, no. 8, 2015, pp. 462-471.
16. *Fundamentals of the Legislation of the Russian Federation on the Protection of Citizens' Health* (approved by the Supreme Council of the Russian Federation on 22.07.1993 N 5487-1) (as amended on 07.12.2011). Article 34.
17. Gilca, Boris, Rodica Gramma și Adriana Paladi. Ghid privind aplicarea procedurii de comunicare și consiliere a pacienților. Chișinău, 2018. 39 p.
18. Grisso, T., Appelbaum, P. S., Mulvey, E. P., and Fletcher, K. The MacArthur Treatment Competence Study. II: Measures of Abilities Related to Competence to Consent to Treatment. *Law and Human Behavior*, vol. 21, no. 2, 1997, pp. 127-140.
19. Grodin, M. A., and Glantz, L. H. *Children as Research Subjects: Science, Ethics, and Law*. Oxford University Press, 1994.
20. Hall, E. D. Language Barriers in Healthcare: Overcoming the Communication Gap. *New England Journal of Medicine*, vol. 376, no. 5, 2017, pp. 472-475.

21. Lege Nr. 411 din 28-03-1995 ocrotirii sănătății. Publicat: 22-06-1995 în Monitorul Oficial Nr. 34 art. 373. Versiune în vigoare din 31.12.08 în baza modificărilor prin LP259-XVI din 05.12.08, MO237-240/31.12.08 art. 862.
22. Manuals. Informed Consent – Professional Version. *MSD Manual*.
23. Markina, Nadezhda. In Russia, It's Impossible to 'Die Well.' *Gazeta.Ru*, April 17, 2013, <https://www.gazeta.ru/health/5258893.shtml>.
24. O'Neill, O. *Autonomy and Trust in Bioethics*. Cambridge: Cambridge University Press, 2002.
25. *Ordinul MS RM Nr. 303 din 06-05-2010 cu privire la asigurarea accesului la informația privind propriile date medicale și lista intervențiilor medicale care necesită perfectarea acordului informat*. Publicat: 29-06-2010 în Monitorul Oficial Nr. 108-109 art. 382.
26. Pădure, Andrei, and Bondarev, Anatolii. Consimțământul informat al pacientului din perspectiva legislației europene și naționale. In *Integrare prin cercetare și inovare: Științe juridice și economice*, 10-11 November 2022, Chișinău. Chișinău, 2022, pp. 265-267.
27. Pădure, Andrei. Aspecte etice și juridice ale consimțământului informat al pacientului. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, 2011, no. 1(36), pp. 57-60.
28. Pashinyan, G. A., Talalaev, V. N., and Anyutin, R. G. Expert Evaluation of Medical Care Defects in Otorhinolaryngology. *Forensic Medical Examination*, 2004, no. 4, pp. 3-6.
29. Pope, Thaddeus Mason. Capacity (Competence) and Incapacity. *MSD Manual*, Oct. 2023.
30. Scholten, M., Gather, J., and Vollmann, J. Ethical Considerations in Obtaining Informed Consent in Patients with Dementia. *Journal of Medical Ethics*, vol. 46, no. 9, 2020, pp. 619–625.
31. Smith, J., and Jones, M. Health Communication Strategies for Visually Impaired Patients. *Journal of Medical Ethics*, vol. 41, no. 4, 2015, pp. 234-240.
32. Stacey, Dawn, et al. Decision Aids for People Facing Health Treatment or Screening Decisions. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 4, 2017, CD001431.
33. Turner, N. R., and Williams, R. Cognitive Impairment and Informed Consent in Healthcare: Ethical and Practical Considerations. *Journal of Clinical Ethics*, vol. 30, no. 1, 2019, pp. 12-21.
34. World Health Organization. *Patient safety rights charter*, 2020. WHO, 2024. 12 p.
35. World Medical Association. *Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*, 2013.

REFERATE GENERALE

C.Z.U.:616.24-091:174:614.253

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.28>**REGLEMENTAREA ETICO-JURIDICĂ A INVESTIGAȚIILOR
MORFOPATOLOGICE ÎN FTIZIOPNEUMOLOGIE:
LIMITELE CONSIMȚĂMÂNTULUI PACIENTULUI**¹Ion HAIDARLI, dr. hab. în șt. med., conf. cercet., membru-cor al AŞMM²Constantin PISARENCO, dr. în drept, conf. univer.¹IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chişinău, Republica Moldova²Universitatea Independentă Internațională din Moldova, Chişinău, Republica Moldovae-mail: ion.haidarli@gmail.com**Rezumat.**

În articol sunt abordate aspectele etico-juridice ale utilizării materialului de biopsie fără consimțământul pacientului. Importanța studiului este legată de necesitatea protejării drepturilor pacienților în cadrul investigațiilor morfopatologice importante pentru diagnosticarea tuberculozei și a bolilor pulmonare nespecifice. S-a efectuat analiza literaturii științifice, a actelor juridice și normelor etice, folosind baze internaționale de date. Au fost aplicate metode de analiză de conținut și abordare comparativ-juridică. Rezultatele studiului au demonstrat că lipsa consimțământului pacientului generează dileme etice, în special, în situații de urgență. Implementarea modelului de consimțământ în dinamică va permite pacienților să controleze utilizarea materialelor lor biologice și va spori încrederea în cercetările medicale.

Cuvinte cheie: bioetică, drept, morfopatologie, ftiziopneumologie, consimțământ informat al pacientului.

Summary. Ethical and Legal Regulation of Pathomorphological Investigations in Phthisiopneumology: Limits of Patient Consent.

The article discusses the ethical and legal issues surrounding the use of biopsy material in phthisiopneumology without patient consent, emphasizing the need to protect patient rights in pathomorphological investigations crucial for diagnosing lung diseases. The analysis of scientific literature, legal acts and ethical norms was carried out, using international databases. Methods of content analysis and comparative-legal approach were applied. The results of the study demonstrated that the lack of patient consent generates ethical dilemmas, especially in emergency situations. The implementation of the dynamic consent model will allow patients to control the use of their biological materials and will increase trust in the medical research.

Keywords: bioethics, law, morphopathology, phthisiopneumology, patient informed consent.

Резюме. Этико-правовое регулирование патоморфологических исследований в фтизиопульмонологии: границы согласия пациента.

В статье рассматриваются этико-правовые аспекты использования биопсийного материала без согласия пациента. Актуальность исследования связана с необходимостью защиты прав пациентов при проведении морфопатологических исследований, необходимых для диагностики туберкулеза и неспецифических заболеваний легких. Анализ научной литературы, правовых актов и этических норм проводился с использованием международных баз данных и применяя методы контент-анализа и сравнительно-правового подхода. Результаты исследования показали, что отсутствие согласия пациента порождает этические дилеммы, особенно в чрезвычайных ситуациях. Внедрение модели динамического согласия позволит пациентам контролировать использование их биологических материалов и повысит доверие к медицинским исследованиям.

Ключевые слова: биоэтика, медицинское право, патоморфология, фтизиопульмонология, информированное согласие пациента.

Introducere.

Ftiziopneumologia modernă, un domeniu dinamic al medicinei, este marcată de integrarea constantă a tehnologiilor inovatoare și de îmbunătățirea metodelor de diagnostic și tratament al tuberculozei și a bolilor pulmonare nespecifice. Dezvoltarea tehnicilor de imagistică de precizie și a cercetărilor molecular-genetice a influențat pozitiv gestionarea afecțiunilor respiratorii [15].

Investigațiile morfopatologice au un rol deosebit în studiul etiologiei și patogeniei bolilor pulmonare prin analiza modificărilor structurale la nivel celular și molecular, servind drept bază pentru noi metode de diagnostic și tratament, inclusiv medicamente țintite pentru carcinomul pulmonar [45]. Cu toate acestea, există dileme etice legate de utilizarea materialului de biopsie fără consimțământul explicit al pacienților, un principiu fundamental al eticii medicale și un drept internațional. Declarația de la Helsinki prevede necesitatea consimțământului informat în intervențiile medicale care au tangență cu drepturile și bunăstarea pacientului [48].

Materialul de biopsie este valoros pentru studiile asupra bolilor pulmonare, fiind utilizat pentru analize genetice și imunohistochimice care contribuie la dezvoltarea de tratamente noi [36]. Însă, aplicarea fără consimțământ a mostrelor biologice stârnește discuții etice între bioeticieni, juriști și cercetători.

Relevanța subiectului rezidă nu doar în evoluția metodelor morfopatologice, ci și în respectarea normelor etice și legale. Lipsa consimțământului informat poate submina încrederea pacienților și afecta sănătatea publică. Cercetările în ftiziopneumologie necesită frecvent biopsii invazive, cu riscuri și implicări etice [10].

Un aspect crucial rămâne respectarea drepturilor pacienților în cercetările care folosesc mostre de biopsie, mai ales în cazuri când consimțământul nu poate fi obținut, precum urgențele sau studiile retrospective, generând dileme etice între interesele științifice și drepturile individului [6].

Scopul acestui studiu este analiza multilaterală a aspectelor juridice și etice privind utilizarea materialului de biopsie în ftiziopneumologie fără consimțământul pacientului, precum și a metodelor morfopatologice moderne de diagnosticare a bolilor pulmonare.

Material și metode.

Au fost utilizate publicații științifice recente și documente juridice selectate din baze de date precum PubMed, Google Scholar și JSTOR. Materialul a inclus lucrări despre bioetică, reglementare juridică și aspecte clinice în ftiziopneumologie. Metodele principale au fost analiza de conținut pentru

identificarea tendințelor și metoda comparativ-juridică pentru compararea reglementărilor din diverse țări. Analiza a favorizat tranșant structurarea datelor și sintetizarea rezultatelor, completată de experiența practică a autorilor pentru a oferi recomandări aplicative.

Rezultate și discuții.

Importanța investigațiilor morfopatologice și implicațiile etice ale utilizării materialului de biopsie în ftiziopneumologie

În ftiziopneumologia modernă morfopatologia ocupă un loc central, oferind cunoștințe importante despre modificările din țesutul pulmonar, necesare pentru diagnostic precis, tratament și prognoză. Diverse boli, de la infecții la neoplazii, cauzează modificări specifice în plămâni; de exemplu, BPOC implică îngroșarea pereților bronșici și distrugerea alveolelor, favorizând emfizemul. În fibroza pulmonară idiopatică, analiza morfopatologică confirmă diagnosticul și apreciază gradul de fibroză, favorizând monitorizarea tratamentului [3].

Metodele de biopsie pulmonară includ: biopsia transbronșică, utilă pentru diagnosticarea bolilor granulomatoase; biopsia transthoracică, ghidată de CT sau ecografie, ideală pentru noduli periferici suspecti de malignitate, dar cu riscuri de complicații; și biopsia chirurgicală deschisă, în cazurile ce necesită cantități mari de țesut. Biopsia chirurgicală video-toracoscopică (VATS), o alternativă mai puțin invazivă, are avantajul unei recuperări mai rapide [39].

În prezent, criobiopsia a câștigat teren, oferind mostre mai mari și de calitate superioară, dar prezintă riscul de sângerare și necesită echipament specializat [17]. Diagnosticul morfopatologic rămâne esențial pentru identificarea tipurilor de tumori și markerilor moleculari, asigurând tratamente personalizate în neoplasmele pulmonare și diferențierea tipurilor de fibroze în bolile pulmonare interstițiale [35].

Materialul de biopsie este esențial pentru studierea patogenezei bolilor la nivel celular și molecular, facilitând identificarea noilor ținte terapeutice. De exemplu, analiza microambianței tumorilor pulmonare a condus la dezvoltarea inhibitorilor punctelor de control imunitar [44]. Biopsia lichidă, ce detectează celule tumorale și ADN circulant, oferă o metodă de monitorizare neinvazivă a cancerului pulmonar [37].

În abordarea multidisciplinară a cancerului pulmonar, morfopatologia joacă un rol crucial, în determinarea caracteristicilor moleculare ale tumorilor, cum ar fi mutațiile genei EGFR, care permit tratamente personalizate [31]. În bolile interstițiale, evaluarea morfopatologică sprijină deciziile privind terapia antifibrotică sau imunosupresoare, asociate cu prognosticul bolii [28].

Pentru boli infecțioase, inclusiv tuberculoza, morfopatologia identifică agentul patogen și gradul de afectare tisulară, mai ales când metodele microbiologice nu sunt concludente. Tehnologiile moderne crioconservarea și morfopatologia digitală îmbunătățesc păstrarea și analiza mostrelor [30]. Biobăncile de țesuturi facilitează cercetările asupra bolilor rare, însă cer protecția datelor personale [47].

Aspectele etice legate de utilizarea materialului de biopsie fără consimțământ sunt intens dezbătute, întrucât consimțământul informat este un principiu fundamental în etica medicală modernă. Istoric, necesitatea acestuia s-a consolidat după Codul de la Nürnberg, fiind aprobată de documente precum Declarația de la Helsinki [Asociația Medicală Mondială, 2013]. Cu toate acestea, folosirea materialului biologic fără consimțământ prezintă dileme etice, inclusiv în studiul Tuskegee, care a evidențiat importanța transparenței și încrederii în medicină [22].

Dilemele etice se complică în situațiile unde obținerea consimțământului este imposibilă, cum ar fi urgențele medicale în care pacientul este inconștient, iar intervenția este necesară pentru salvarea vieții. În astfel de cazuri, se recomandă implicarea reprezentanților legali ai pacientului, unde este posibil, iar legislația multor țări oferă norme ce necesită interpretare atentă pentru a echilibra interesele pacientului și ale societății [7].

Confidențialitatea este, de asemenea, o preocupare, deoarece utilizarea anonimă a materialului biologic nu elimină complet riscul de divulgare neintenționată a informațiilor, în special în cercetările genetice, ceea ce necesită protocoale stricte de protecție a datelor [Comisia Națională, 1979]. În cercetările bolilor rare sau post-mortem, folosirea mostrelor fără consimțământ prezintă probleme etice, deși legislația permite uneori utilizarea în scopuri științifice dacă datele sunt anonimizate [Autoritatea pentru Țesuturi Umane, 2021].

În crizele de sănătate publică, cum ar fi pandemiile, este posibil ca materialul de biopsie să fie utilizat fără consimțământ individual pentru cercetări urgente, însă principiile etice rămân esențiale, subliniindu-se transparența și echitatea [Organizația Mondială a Sănătății, 2007]. Abordarea utilizării materialului de biopsie fără consimțământ trebuie să echilibreze progresul științific cu respectarea autonomiei și confidențialității pacientului.

Aspectele juridice și normative ale utilizării materialului de biopsie

Aspectele juridice și normative ale utilizării materialului de biopsie fără consimțământul pacientului reprezintă o problemă complexă și

diversificată, care necesită o analiză profundă a normelor internaționale, a legislației naționale și a principiilor etice. Standardele internaționale joacă un rol esențial în stabilirea regulilor general acceptate, care sunt ulterior adaptate în sistemele juridice naționale ale diferitelor țări.

Unul dintre documentele fundamentale în acest domeniu este Declarația de la Helsinki, adoptată de Asociația Medicală Mondială în 1964. Acest document stabilește principii etice pentru cercetările medicale care implică subiecți umani, subliniind necesitatea obținerii consimțământului informat de la pacienți înainte de orice intervenție medicală, inclusiv utilizarea materialului lor biologic în scopuri științifice. Declarația pune accent pe respectul pentru individ și autonomia acestuia, considerând orice abatere de la acest principiu ca o încălcare a drepturilor pacientului [48].

Un alt instrument internațional important este Convenția privind drepturile omului și biomedicina, cunoscută și sub denumirea de Convenția de la Oviedo (1997), adoptată de Consiliul Europei. Acest document referă dreptul pacientului la inviolabilitatea datelor sale biologice și impune obținerea consimțământului informat pentru orice cercetare legată de corpul său și de materialele biologice. Convenția prevede că intervenția medicală sau utilizarea materialului biologic fără consimțământ explicit poate fi legală doar în cazuri excepționale, cum ar fi necesitatea salvării vieții, și doar atunci când pacientul nu este în stare să ofere consimțământul [8].

Legislațiile naționale ale țărilor adaptează adesea aceste norme internaționale, însă abordările referitor la reglementarea utilizării materialului de biopsie pot varia semnificativ. În Statele Unite, de exemplu, o lege importantă este Legea privind portabilitatea și responsabilitatea asigurărilor medicale (HIPAA), care protejează confidențialitatea datelor medicale. Conform HIPAA, materialele biologice pot fi utilizate în cercetări științifice doar după anonimizarea datelor pacientului, iar reutilizarea acestora fără consimțământ este restricționată [50, 51].

În Uniunea Europeană, mecanismele de reglementare au devenit mai stricte odată cu introducerea Regulamentului general privind protecția datelor (GDPR), care a intrat în vigoare în 2018. GDPR a înăsprit cerințele privind utilizarea oricăror date, inclusiv mostrele biologice ale pacienților, și a stabilit norme stricte referitoare la anonimizare, stocare și reutilizare ulterioară a acestor date. Chiar dacă materialul biologic a fost inițial colectat în scopuri de diagnostic, utilizarea acestuia în cercetări științifice fără consimțământ explicit poate necesita aprobarea comitetelor etice relevante [13].

În Republica Moldova, utilizarea produselor biologice este reglementată de art. 13, alin. (9) Legea nr. 263 din 27.10.2005, cu privire la drepturile și responsabilitățile pacientului – “Este obligatoriu consimțământul scris al pacientului pentru recoltarea, păstrarea și folosirea tuturor produselor biologice prelevate din corpul său, inclusiv a organelor și țesuturilor, ca obiect de transplant. Consimțământul pacientului este necesar în cazul în care aceste produse biologice se folosesc în scopul stabilirii diagnosticului ori a tratamentului cu care bolnavul este de acord. Instituția medicală, la rândul său, își asumă în scris responsabilitatea de a păstra, utiliza și anihila produsele biologice prelevate din corpul pacientului, în conformitate cu modul stabilit de Ministerul Sănătății.” și de Legea nr. 42 din 29.02.2024 privind banca biologică umană, art. 12, alin. (1) “Este interzisă prelevarea biospecimenului/eșantionului de biospecimene fără consimțământul donatorului.”, art. 14, alin. (1) “Consimțământul trebuie pregătit în scris și semnat de donator/beneficiar. Consimțământul se semnează în două exemplare, câte unul pentru fiecare parte.” [26, 27].

Practica aplicării legislației naționale a demonstrat că, deși legile internaționale și naționale impun obținerea consimțământului informat, în realitate arareori realizarea acestuia devine imposibilă. Una dintre cauzele principale ale acestei imposibilități este starea de sănătate a pacientului, care poate împiedica acordarea consimțământului explicit. În astfel de situații, comitetele etice joacă un rol crucial în evaluarea legalității utilizării materialului biologic fără consimțământul pacientului. Aceste comitete procedează în conformitate cu principiile de bioetică și legislația în vigoare, astfel încercând să găsească un echilibru între interesele științei și drepturile pacientului.

Controlul respectării principiilor de anonimizare în utilizarea materialului de biopsie în scopuri științifice este un alt aspect esențial al aplicării legii. În Statele Unite și în țările Uniunii Europene, datele pacientului trebuie să fie depersonalizate, ceea ce înseamnă eliminarea oricăror informații care ar putea duce la identificarea persoanei. Această abordare minimizează riscurile încălcării confidențialității, dar ridică întrebări cu privire la posibilitatea obținerii consimțământului informat ulterior, în cazul în care pacientul ar putea exprima o opinie ulterioară.

Comitetele instituționale de etică, cunoscute și sub denumirea de Comitete de Revizuire Instituțională (IRBs – Institutional Review Boards), participă active la evaluarea utilizării materialelor biologice fără consimțământul pacientului. Create în cadrul instituțiilor medicale și științifice, aceste

comitete evaluează studiile pentru a se asigura că respectă normele bioetice și drepturile omului. Ele analizează justificarea utilizării materialului biologic fără consimțământ, cântărind beneficiile potențiale ale cercetării pentru societate și știință vis-à-vis de riscurile de încălcare a drepturilor pacienților. Activitatea acestor comitete se bazează pe standarde naționale și internaționale, cum ar fi Declarația de la Helsinki și Convenția de la Oviedo, iar principalul lor obiectiv este protejarea drepturilor și intereselor pacienților în cadrul cercetărilor [50, 51].

În Marea Britanie, de exemplu, fiecare proiect de cercetare care implică utilizarea materialului biologic trebuie să obțină aprobarea de la Autoritatea Națională de Etică în Sănătate (Health Research Authority, HRA), care evaluează conformitatea studiilor cu standardele etice. HRA asigură desfășurarea cercetărilor într-un mod etic și protejează drepturile pacienților în toate etapele cercetării [16].

Considerentele etice și juridice devin și mai complexe odată cu apariția noilor tehnologii și cercetărilor genetice. Posibilitatea reidentificării datelor genetice anonimizate reprezintă o provocare majoră pentru confidențialitate. Metodele moderne de secvențiere genomică pot permite, în unele cazuri, cercetătorilor să coreleze datele anonime cu indivizi specifici, ceea ce generează îngrijorări cu privire la intimitate și la suficiența standardelor actuale de anonimizare [20].

De asemenea, conceptul de „consimțământ general” a fost introdus în anumite jurisdicții pentru a rezolva problema obținerii consimțământului informat pentru cercetări ulterioare nespecificate, folosind material biologic. Consimțământul general permite pacienților să își dea acordul pentru utilizarea mostrelor lor biologice într-o gamă largă de cercetări viitoare, cu condiția existenței unor mecanisme etice de supraveghere. Totuși, această abordare stârnește disonanțe, deoarece poate să nu țină cont pe deplin de autonomia pacientului sau de dorințele sale specifice legate de anumite tipuri de cercetare [13].

În contextul fiziopneumologiei, utilizarea materialului de biopsie are o importanță critică pentru avansarea înțelegerii bolilor respiratorii, inclusiv a afecțiunilor rare, unde disponibilitatea mostrelor este limitată. Cadrul etic și juridic trebuie să ia în considerare cu atenție consecințele restricționării accesului la astfel de materiale, asigurând în același timp că drepturile pacienților nu sunt încălcate. Colaborarea internațională, cum ar fi crearea de biobănci și baze de date comune, necesită armonizarea standardelor juridice pentru a facilita cercetarea, menținând totodată confidențialitatea individuală [15].

Astfel, aspectele juridice și normative ale utilizării materialului de biopsie fără consimțământul pacientului implică navigarea unui peisaj complex de norme internaționale, legislații naționale, principii etice și considerente practice. Scopul principal este de a sprijini progresul științific și sănătatea publică, respectând în același timp drepturile și autonomia indivizilor. Dialogul continuu între legiuitori, eticieni, cercetători și organizațiile de pacienți este esențial pentru dezvoltarea unor politici care să fie etice, cât și favorabile progresului medical.

Confidențialitatea și protecția datelor pacienților

În Republica Moldova, protecția datelor personale este reglementată de Legea nr. 133, care impune consimțământul subiectului pentru prelucrarea datelor și obligă operatorii să asigure securitatea acestora [25]. Accesul la date anonimizate este permis doar anumitor cercetători, iar stocarea trebuie realizată în sisteme securizate cu multiple niveluri de protecție [38].

Respectarea confidențialității este esențială pentru cercetările care utilizează materiale de biopsie. Normele internaționale prevăd utilizarea datelor numai cu consimțământul informat sau, în cazuri speciale, cu anonimizare strictă. Comitetele de etică verifică respectarea standardelor și măsurilor de protecție a datelor pacienților [48].

Tehnologii tip blockchain oferă noi metode de protejare a datelor, permițând pacienților control asupra accesului la informații, dar necesită reglementări noi care să asigure conformitatea etică și legală.

Protecția datelor pacienților în utilizarea biopsiilor implică o abordare echilibrată între protejarea confidențialității și susținerea cercetării științifice prin respectarea normelor și implementarea de tehnologii avansate.

Abordări alternative în cercetările din domeniul ftiziopneumologiei

Ftiziopneumologia modernă beneficiază de tehnologii avansate și metode de diagnostic care completează și, în unele cazuri, înlocuiesc metodele tradiționale invazive tip biopsia pulmonară. Biopsia lichidă, o metodă revoluționară, permite monitorizarea tumorilor prin analiza ADN-ului tumoral circulant (ctDNA) și a celulelor tumorale circulante (CTC) din lichidele biologice, oferind o alternativă non-invazivă pentru detectarea mutațiilor genetice asociate cancerului [46].

În ftiziopneumologie, biopsiile lichide sunt utile pentru pacienții cu cancer pulmonar, permițând detectarea mutațiilor în gene ca EGFR și ALK și ajustarea tratamentului fără intervenții repetate. Totodată, ele pot sprijini diagnosticarea bolilor non-

oncologice, precum fibroza pulmonară idiopatică, prin analiza biomarkerilor inflamatori și fibrotici [45].

Biopsia lichidă oferă și avantaje în evaluarea heterogenității tumorilor și detectarea bolii minime reziduale, reflectând starea generală a organismului și susținând tratamente personalizate [2].

Metodele de imagistică avansată, cum ar fi CT cu doză redusă, IRM și PET, sunt esențiale în diagnosticarea timpurie și monitorizarea bolilor pulmonare. CT cu doză redusă s-a dovedit eficientă pentru screeningul cancerului pulmonar, reducând mortalitatea în grupurile cu risc ridicat [32].

Integrarea inteligenței artificiale (IA) în analiza imagistică facilitează diagnosticarea precoce, cum ar fi a cancerului pulmonar și a bolilor interstițiale, prin identificarea tiparelor invizibile ochiului uman [4].

Pe lângă imagistică, se dezvoltă tehnologiile de analiză a aerului expirat pentru detectarea biomarkerilor bolilor pulmonare. Compușii organici volatili din aerul expirat pot indica prezența cancerului pulmonar, astmului și BPOC, oferind o metodă simplă și neinvazivă pentru screening [34].

Inteligența artificială și volumele mari de date devin esențiale în ftiziopneumologie, facilitând identificarea tiparelor și prognozarea bolilor. În medicina personalizată, datele genomice combinate cu informațiile despre răspunsul la tratament permit stratificarea pacienților pentru terapii precise [18].

IA este utilizată și pentru crearea modelelor predictive care anticipează riscul și progresia bolilor, contribuind la prevenție și diagnostic precoce. În plus, IA accelerează analiza imaginilor histologice, îmbunătățind clasificarea tumorilor și reducând erorile umane [29].

Aspectele sociale și culturale

Aspectele sociale și culturale influențează formarea cadrului etic și juridic în utilizarea materialului de biopsie, mai ales în lipsa consimțământului pacientului. Percepția publică asupra bioeticii influențează legislația și practicile instituțiilor medicale, iar atenția media și rețelele sociale stimulează dezbaterile privind utilizarea materialelor biologice în cercetare.

Un exemplu notabil este cazul Henriettei Lacks, ale cărei celule au fost folosite fără consimțământ și au condus la descoperiri notabile, generând discuții etice și juridice și impulsionând reglementări mai stricte [42]. Percepția asupra consimțământului variază cultural; în unele societăți autonomia este esențială, iar în altele sănătatea publică prevalează asupra drepturilor individuale [21].

Procedurile de informare diferă în funcție de cultura și încrederea pacienților în sistemul medical.

În societăți cu nivel ridicat de încredere, pacienții acceptă mai ușor folosirea materialului biologic. În ftiziopneumologie, unde bolile sunt adesea cronice, informarea trebuie să fie atent adaptată stării și culturii pacienților, mai ales în cazurile de cancer pulmonar avansat [6].

În anumite culturi, deciziile medicale sunt colective, implicând familia pacientului, mai ales când pacienții nu pot decide singuri. Respectul pentru aceste decizii și informarea completă devin esențiale [40].

Opinia publicului influențează reglementarea cercetării biomedicale, iar în societăți cu dezbateri publice active, legislația poate fi schimbată în funcție de cererile de transparență. Crearea biobăncilor în Marea Britanie și Islanda a fost însoțită de discuții publice ce au dus la norme stricte de reglementare [23].

Încrederea pacienților în instituțiile medicale depinde de transparența în procesul de consimțământ și utilizarea materialelor biologice. Cu cât acest proces este mai deschis, cu atât pacienții sunt mai dispuși să participe la cercetări, ceea ce contribuie la avansul științific și la îmbunătățirea îngrijirii medicale [10].

Aspectele sociale și culturale sunt cruciale în utilizarea materialului de biopsie, iar interacțiunea activă cu comunitățile, transparența și respectarea diferențelor culturale sporesc încrederea publicului și încurajează participarea pacienților.

Soluții posibile pentru problemele etice

Pentru a aborda etica utilizării materialului fără consimțământ, este esențial să se perfecționeze procedurile de consimțământ informat. Pacientul trebuie să fie complet informat asupra scopurilor și riscurilor utilizării materialului biologic, chiar dacă detaliile științifice nu sunt încă definite.

O soluție propusă este obținerea consimțământului în două etape: un consimțământ inițial la recoltare pentru posibila utilizare în cercetare și un consimțământ specific pentru studii ulterioare. Această abordare permite pacientului să rămână informat și implicat în deciziile privind utilizarea materialului biologic, sprijinind progresul științific și respectând autonomia acestuia.

Modelul consimțământului dinamic, bazat pe platforme digitale, permite pacienților să își actualizeze consimțământul în timp real, consolidând încrederea și respectarea eticii medicale [23]. Acest model susține transparența în utilizarea materialelor biologice, fiind conform cu ghidurile etice internaționale [49].

Îmbunătățirea comunicării este esențială pentru a clarifica scopurile utilizării materialului biologic și

implicațiile etice, reducând riscurile de neînțelegere între pacienți și medici. Programele de formare pentru personalul medical și materialele informative pot ajuta la transmiterea corectă a informațiilor într-un limbaj accesibil [41].

Tehnologiile moderne tip blockchain asigură transparență și control asupra utilizării datelor pacientului, oferind un sistem sigur și verificabil pentru accesul la materialele biologice. Astfel, pacienții pot urmări utilizările datelor lor biologice și păstra controlul asupra lor [5].

Concluzie.

Problemele etice legate de utilizarea materialului biologic fără consimțământ rămân provocări complexe, mai ales în ftiziopneumologie, unde metodele invazive sunt frecvente. Respectarea autonomiei pacientului și consimțământul informat sunt esențiale, dar în urgențe obținerea consimțământului este uneori imposibilă, confruntând profesioniștii cu dileme etice [6].

Modelele tradiționale de consimțământ sunt uneori insuficiente în fața evoluției medicale rapide, iar consimțământul dinamic oferă o soluție, permițând pacienților să își actualizeze deciziile și consolidând încrederea și etica în cercetare [23].

Consimțământul dinamic oferă pacienților flexibilitate și control, permițând decizii informate bazate pe informații actualizate despre cercetări, metode și scopuri, esențiale în studiile pe termen lung. De exemplu, biopsiile colectate pentru diagnostic pot fi utilizate ulterior în cercetări genomice, iar consimțământul dinamic permite pacienților să aprobe sau să refuze participarea în funcție de evoluția cercetării [43].

Sistemele digitale de gestionare a consimțământului facilitează comunicarea între pacienți și instituții, oferind acces la informații despre utilizarea materialelor biologice și posibilitatea de a modifica preferințele de participare, ceea ce sporește transparența și încrederea [48].

Totuși, implementarea consimțământului dinamic ridică provocări legate de protecția datelor, accesibilitatea tehnologică și alfabetizarea digitală. Este necesar să se creeze standarde și protocoale care să respecte cerințele legale și etice, astfel încât consimțământul dinamic să devină un instrument eficient în respectarea autonomiei pacienților [8].

În ftiziopneumologie, unde metodele invazive sunt frecvente, consimțământul dinamic poate îmbunătăți interacțiunea medic-pacient, respectând dreptul pacientului la controlul materialelor sale biologice și contribuind la progresul cercetării și la creșterea calității îngrijirii medicale.

Bibliografie.

1. Aberle, D. R., et al. *The National Lung Screening Trial: Overview and Study Design*. Radiology, vol. 258, no. 1, 2011, pp. 243–53.
2. Alix-Panabières, Catherine, and Klaus Pantel. *Clinical Applications of Circulating Tumor Cells and Circulating Tumor DNA as Liquid Biopsy*. Cancer Discovery, vol. 6, no. 5, 2016, pp. 479–91.
3. American Thoracic Society. An Official ATS Clinical Practice Guideline: *Diagnosis and Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, vol. 183, no. 6, 2011, pp. 788–824.
4. Ardila, Diego, et al. *End-to-End Lung Cancer Screening with Three-Dimensional Deep Learning on Low-Dose Chest Computed Tomography*. Nature Medicine, vol. 25, no. 6, 2019, pp. 954–61.
5. Azaria, Asaph, et al. *MedRec: Using Blockchain for Medical Data Access and Permission Management*. 2016 2nd International Conference on Open and Big Data (OBD), IEEE, 2016, pp. 25–30.
6. Barnes, Peter J., et al. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Nature Reviews Disease Primers, vol. 1, 2015, article no. 15076.
7. Beauchamp, Tom L., and James F. Childress. *Principles of Biomedical Ethics*. 7th ed., Oxford University Press, 2013.
8. Budin-Ljøsne, Isabelle, et al. *Dynamic Consent in the Digital Age: Internet-Based Solutions for Research Participants to Manage Personal Preferences*. Human Genetics, vol. 133, no. 11, 2014, pp. 141–146.
9. Capron, Alexander Morgan. *Legal and Ethical Problems in Human Tissue Research*. Journal of Medicine and Philosophy, vol. 33, no. 6, 2008, pp. 628–645.
10. Council of Europe. *Convention on Human Rights and Biomedicine*. Oviedo, 4 Apr. 1997.
11. Dixon-Woods, Mary, and Adrian Edwards. *Participation in Biomedical Research: A Moral Obligation?* Journal of Medical Ethics, vol. 39, no. 6, 2013, pp. 356–57.
12. Du Rand, I. A., et al. *British Thoracic Society Guideline for Diagnostic Flexible Bronchoscopy in Adults*. Thorax, vol. 68, suppl. 1, 2013, pp. i1–i44.
13. European Parliament and Council of the European Union. *Regulation (EU) 2016/679 (General Data Protection Regulation)*. Official Journal of the European Union, 27 Apr. 2016.
14. Gibson, G. John, et al. *Respiratory Health and Disease in Europe: The New European Lung White Book*. The European Respiratory Journal, vol. 42, no. 3, 2013, pp. 559–63.
15. Grady, Christine, et al. *Broad Consent for Research with Biological Samples: Workshop Conclusions*. American Journal of Bioethics, vol. 15, no. 9, 2015, pp. 34–42.
16. Gymrek, Melissa, et al. *Identifying Personal Genomes by Surname Inference*. Science, vol. 339, no. 6117, 2013, pp. 321–324.
17. Gibson G.J., et al. *Respiratory Health and Disease in Europe*. The New European Lung White Book. European Respiratory Journal, 42, no.3, 2013, pp. 559-563
18. Harris, John R., et al. *Toward a Roadmap in Global Biobanking for Health*. European Journal of Human Genetics, vol. 20, no. 11, 2012, pp. 1105–11.
19. Health Research Authority. *Research Ethics Service and Research Ethics Committees*. HRA, 2021.
20. Hetzel, Juergen, et al. *Transbronchial Cryobiopsy in the Diagnosis of Interstitial Lung Disease: A Prospective Trial*. The European Respiratory Journal, vol. 43, no. 2, 2014, pp. 464–73.
21. Hirsch, Fred R., et al. *Lung Cancer: Current Therapies and New Targeted Treatments*. The Lancet, vol. 389, no. 10066, 2017, pp. 299–311.
22. Human Tissue Authority. *Codes of Practice*. Gov.uk, 2021, <https://www.hta.gov.uk/guidance-professionals/codes-practice-standards-and-legislation/codes-practice>
23. Jasanoff, Sheila. *Just Evidence: The Limits of Science in the Legal Process*. Journal of Law, Medicine & Ethics, vol. 34, no. 2, 2006, pp. 328–41.
24. Jones, James H. *Bad Blood: The Tuskegee Syphilis Experiment*. Free Press, 1993.
25. Kaye, Jane, et al. *Dynamic Consent: A Patient Interface for Twenty-First Century Research Networks*. European Journal of Human Genetics, vol. 23, no. 2, 2015, pp. 141–46.
26. Kaye, Jane, et al. *From Patients to Partners: Participant-Centric Initiatives in Biomedical Research*. Nature Reviews Genetics, vol. 13, no. 5, 2012, pp. 371–76.
27. *LEGE Nr. 133 din 08-07-2011 privind protecția datelor cu caracter personal*. Monitorul Oficial Nr. 170-175 art. 492, 14 Oct. 2011.
28. *LEGE Nr. 263 din 27-10-2005 cu privire la drepturile și responsabilitățile pacientului*. Monitorul Oficial Nr. 176-181 art. 867, 30 Dec. 2005.
29. *LEGE Nr. 42 din 29-02-2024 privind banca biologică umană*. Monitorul Oficial Nr. 130-134 art. 200, 2 Apr. 2024.
30. Ley, Brett, et al. *Clinical Course and Prediction of Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, vol. 183, no. 4, 2011, pp. 431–40.
31. Lindsey, Merry L., et al. *Guidelines for Experimental Models of Myocardial Ischemia and Infarction*. American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology, vol. 314, no. 4, 2018, pp. H812–38.
32. Madabhushi, Anant, and George Lee. *Image Analysis and Machine Learning in Digital Pathology: Challenges and Opportunities*. Medical Image Analysis, vol. 33, 2016, pp. 170–75.
33. Mok, Tony S., et al. *Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma*. The New England Journal of Medicine, vol. 361, no. 10, 2009, pp. 947–57.

34. National Lung Screening Trial Research Team. *Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening*. The New England Journal of Medicine, vol. 365, no. 5, 2011, pp. 395–409.
35. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report. 1979.
36. Peng, Guirong, et al. *Diagnosing Lung Cancer in Exhaled Breath Using Gold Nanoparticles*. Nature Nanotechnology, vol. 4, no. 10, 2009, pp. 669–73.
37. Raghu, Ganesh, et al. *Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, vol. 198, no. 5, 2018, pp. e44–e68.
38. Reck, Martin, et al. *Management of Non-Small-Cell Lung Cancer: Recent Developments*. The Lancet, vol. 382, no. 9893, 2013, pp. 709–19.
39. Rolfo, Christian, et al. *Liquid Biopsy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Consensus Statement from the International Association for the Study of Lung Cancer*. Journal of Thoracic Oncology, vol. 13, no. 9, 2018, pp. 1248–68.
40. Rothstein, Mark A. *Ethical Issues in Big Data Health Research*. Journal of Law, Medicine & Ethics, vol. 43, no. 2, 2015, pp. 425–29.
41. Scott, W. John, et al. *Thoracoscopic Lung Resection for Cancer*. The Annals of Thoracic Surgery, vol. 68, no. 4, 1999, pp. 1174–78.
42. Searight, H. Russell, and Jennifer Gafford. *Cultural Diversity at the End of Life: Issues and Guidelines for Family Physicians*. American Family Physician, vol. 71, no. 3, 2005, pp. 515–22.
43. Silverman, Jonathan, Suzanne Kurtz, and Juliet Draper. *Skills for Communicating with Patients*. 3rd ed., CRC Press, 2016.
44. Skloot, Rebecca. *The Immortal Life of Henrietta Lacks*. BroadwayPaperbacks, 2011.
45. Steinsbekk, Kristin S., et al. *Broad Consent versus Dynamic Consent in Biobank Research: Is Passive Participation an Ethical Problem?* European Journal of Human Genetics, vol. 21, no. 9, 2013, pp. 897–902.
46. Tan, David B. A., et al. *The MicroRNA Expression Signature of Sarcoidosis and Its Regulatory Role in Fibrosis*. American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, vol. 56, no. 5, 2017, pp. 627–635.
47. Topalian, Suzanne L., et al. *Immune Checkpoint Blockade: A Common Denominator Approach to Cancer Therapy*. Cancer Cell, vol. 27, no. 4, 2015, pp. 450–61.
48. Travis, W. D., et al. *The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical, and Radiologic Advances Since the 2004 Classification*. Journal of Thoracic Oncology, vol. 10, no. 9, 2015, pp. 1243–60.
49. Wan, J. C. M., et al. *Liquid Biopsies Come of Age: Towards Implementation of Circulating Tumour DNA*. Nature Reviews Cancer, vol. 17, no. 4, 2017, pp. 223–38.
50. Watson, Peter H., et al. *A Framework for Biobank Sustainability*. Biopreservation and Biobanking, vol. 12, no. 1, 2014, pp. 60–68.
51. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*, vol. 310, no. 20, 2013, pp. 2191–94.
52. World Health Organization (WHO). *Ethical Considerations in Developing a Public Health Response to Pandemic Influenza*. Geneva, World Health Organization, 2007.
53. U.S. Department of Health & Human Services. *Summary of the HIPAA Privacy Rule*. HHS.gov, 2003.
54. U.S. Department of Health & Human Services. *Institutional Review Boards (IRBs)*. HHS.gov, 2020.

C.Z.U.: 616.98:578.828+616.24-002.5+616-036.21+614.2

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.29>

CO-INFECTIA TB/HIV: FACTORI DE RISC ŞI PROVOCĂRI PENTRU SISTEMUL DE SĂNĂTATE

Oxana PLAMADEALA, ftiziopneumolog, doctorandă,

Valentina VILC, m. m. s. p.,

Serghei PISARENCO, dr. hab. în şt. med., conf. univ.

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie “Chiril Draganiuc”, Chişinău, Republica Moldova

e-mail: mdoxana@gmail.com

Rezumat: Co-infecția TB/HIV: factori de risc și provocări pentru sistemul de sănătate.

Co-infecția TB/HIV rămâne o problemă gravă pentru sistemele de sănătate, în special în țările cu resurse limitate. Acest studiu evidențiază principalii factori de risc, inclusiv imunitatea compromisă la pacienții care trăiesc cu HIV, precum și factori socio-economici și comportamentali, cum ar fi sărăcia, fumatul, abuzul de alcool și consumul de droguri. Se subliniază importanța unei abordări complexe pentru prevenirea și tratamentul co-infecției TB/HIV, care include tratamentul preventiv al infecției TB, monitorizarea regulată a statutului imunitar, îmbunătățirea condițiilor de viață și implementarea programelor pentru creșterea aderenței la tratamentul TB și reducerea barierelor de acces la serviciile de sănătate.

Cuvinte cheie: co-infecție, tuberculoză, HIV, screening-ul sistematic, factori de risc.

Summary: TB/HIV Coinfection: Risk Factors and Healthcare Challenges.

TB/HIV coinfection remains a serious issue for healthcare systems, especially in resource-limited countries. This study highlights the main risk factors, including weakened immunity in HIV-infected patients, as well as socioeconomic and behavioral factors, such as poverty, smoking, alcohol abuse, and drug use. The importance of a comprehensive approach to the prevention and treatment of TB/HIV coinfection is emphasized, which includes preventive treatment of TB infection, regular monitoring of immune status, improvement of living conditions, and implementation of programs to enhance adherence to TB treatment and reduce barriers to healthcare access.

Keywords: coinfection, tuberculosis, HIV, systematic screening, risk factors.

Резюме: Коинфекция ТБ/ВИЧ: факторы риска и вызовы для здравоохранения.

Коинфекция туберкулеза (ТБ) и ВИЧ остается серьезной проблемой для систем здравоохранения, особенно в странах с ограниченными ресурсами. В данном исследовании выделяются основные факторы риска, такие как ослабленный иммунитет у ВИЧ-инфицированных пациентов, а также социально-экономические и поведенческие факторы, включая бедность, курение, злоупотребление алкоголем и употребление наркотических веществ. Подчеркивается необходимость комплексного подхода к профилактике и лечению коинфекции ТБ/ВИЧ, который включает превентивное лечение туберкулезной инфекции, регулярный мониторинг иммунного статуса, улучшение условий жизни и внедрение программ для повышения приверженности лечению ТБ и снижения барьеров доступа к медицинской помощи.

Ключевые слова: коинфекция, туберкулез, ВИЧ, систематический скрининг, факторы риска.

Introducere.

Co-infecția TB și HIV constituie o problemă gravă de sănătate publică, cu statusul imunitar fiind esențial în controlul infecției TB la pacienții cu HIV. Virusul imunodeficienței umane scade nivelul de celule CD4+, vitale pentru imunitate, sporind riscul de TB activă, mai ales când CD4+ scade sub 200 celule/mm³. În astfel de cazuri, riscul de TB diseminată – afectând organe ca ganglionii limfatici, ficatul, splina și sistemul nervos central – crește considerabil [3, 8]. TB diseminată prezintă riscuri majore pentru pacienții care trăiesc cu HIV, implicând mai multe organe și

complicând diagnosticul și tratamentul. La niveluri scăzute de CD4+, riscul formelor extrapulmonare severe crește, simptomele adesea reduse întârziind diagnosticul și deteriorând prognosticul [2, 9].

Începerea TARV în primele două săptămâni după tratamentul TB îmbunătățește supraviețuirea, dar poate declanșa sindromul de reconstituire imună (IRIS). TB-IRIS apare la un număr semnificativ de pacienți și se manifestă printr-o reacție inflamatorie excesivă. Această reacție paradoxală se datorează refacerii rapide a funcției imune, necesitând monitorizare atentă și, uneori, intervenții terapeutice suplimentare [9, 13, 14].

Scopul prezentului studiu este de a sistematiza și analiza factorii de risc ai co-infecției TB/HIV, incluzând aspectele imunologice, socio-economice și comportamentale. Obiectivele cercetării includ o revizuire a literaturii pentru identificarea factorilor determinanți în managementul co-infecției și evaluarea influenței acestora.

Materiale și metode.

În cadrul studiului au fost publicații științifice recente și documente normative din baze de date importante, precum PubMed, Google Scholar, JSTOR, Cochrane Library și Web of Science, alături de ghiduri OMS și rapoarte UNAIDS. Materialul include cercetări despre co-infecția TB/HIV, factorii de risc și strategiile de prevenire și tratament. Metodele principale au fost analiza de conținut a literaturii pentru identificarea factorilor de risc și a metodelor de prevenire eficiente, completate de experiența practică a autorilor pentru o abordare aplicativă și complexă.

Rezultate și discuții.

Date actuale privind prevalența co-infecției TB/HIV

De-a lungul decadelor, OMS a dezvoltat recomandări pentru screening-ul, diagnosticul, tratamentul și prevenirea TB asociate HIV. Politica temporară privind TB/HIV, publicată pentru prima dată în 2004 și actualizată în 2012, a devenit baza răspunsului global, favorizând investițiile și extinderea activităților dedicate TB/HIV. Se estimează că aceste măsuri au salvat 9,2 milioane de vieți între 2005 și 2022. În pofida progreselor, tuberculoza rămâne principala cauză de mortalitate în rândul persoanelor care trăiesc cu HIV, iar implementarea măsurilor în domeniul TB/HIV continuă să prezinte lacune [2, 15, 17].

Abordarea integrată a OMS pentru eradicarea TB subliniază importanța eforturilor coordonate în lupta împotriva TB și HIV. Strategia se bazează pe trei piloni: (1) asistență integrată, centrată pe pacient, care include diagnosticarea și tratamentul precoce al TB, testarea universală pentru sensibilitatea la medicamente și vaccinarea; (2) politici curajoase și sisteme de sprijin care pun accentul pe conducerea guvernamentală puternică și implicarea comunității; (3) stimularea cercetării și a inovațiilor. Modelele integrate, precum sistemul „ghișeului unic” pentru TB și HIV din Kenya și Rwanda, și-au demonstrat eficacitatea, evidențiind rolul sprijinului politic și extinderea treptată în funcție de povara bolii [10, 15].

Principali factori de risc ai co-infecției TB/HIV

Indicatorii imunologici, precum nivelul celulelor CD4+ și încărcătura virală HIV, sunt esențiali în evaluarea riscului de dezvoltare a tuberculozei (TB)

la persoanele cu HIV. O scădere a celulelor CD4+ sub 200 celule/μl crește semnificativ riscul activării TB din cauza slăbirii imunității [8, 3, 12]. Încărcătura virală mare a HIV accelerează distrugerea celulelor CD4+, reducând apărarea imună și sporind susceptibilitatea la TB. Chiar și sub tratament antiretroviral, pacienții cu ARN HIV crescut prezintă un risc major, subliniind importanța controlului precoce al încărcăturii virale [9, 7]. Monitorizarea frecventă a CD4+ și a încărcăturii virale permite identificarea timpurie a pacienților expuși și ajustarea tratamentului. În regiuni cu resurse limitate, astfel de programe necesită eforturi susținute, dar sunt esențiale pentru reducerea *incidenței TB și optimizarea rezultatelor clinice* [5, 14]

Factori socio-economici precum nivelul de sărăcie, educația și accesul limitat la servicii medicale, influențează semnificativ riscul de co-infecție TB/HIV. În comunitățile sărace și supraaglomerate, tuberculoza se transmite rapid din cauza contactului strâns, iar lipsa resurselor limitează măsurile de izolare [3, 9]. Clinicile mobile și telemedicina pot extinde accesul la servicii medicale în zonele defavorizate, însă implementarea lor este adesea restricționată de resurse financiare și logistice insuficiente [13, 16].

Factori comportamentali precum fumatul, abuzul de alcool și consumul de droguri joacă un rol semnificativ în vulnerabilitatea la co-infecția TB/HIV, prin slăbirea sistemului imunitar și sporirea susceptibilității la infecții. Fumatul afectează țesutul pulmonar și reduce protecția imunologică locală, crescând riscul de complicații și mortalitate în cazul tuberculozei [1, 12]. Abuzul de alcool afectează funcția hepatică, metabolizarea medicamentelor, ducând la o aderență scăzută la tratament, mai ales pentru persoanele care trăiesc cu HIV aflați sub terapie antiretrovirală [6, 13]. Consumul de droguri compromise suplimentar sistemul imunitar, iar pacienții dependenți de droguri au acces redus la servicii medicale din cauza stigmatizării și instabilității stilului de viață, afectând și mai mult aderența la tratament [3, 14].

Programele educaționale și inițiativele sociale sunt esențiale în combaterea co-infecției TB/HIV în regiunile cu resurse limitate, unde stigmatizarea și lipsa de informare limitează accesul la tratament [3, 15]. Inițiativele trebuie să se adapteze specificului cultural al populațiilor vizate, implicând lideri locali pentru a reduce barierele sociale. Colaborări similare în Uganda și Africa de Sud au redus stigmatizarea și au încurajat căutarea timpurie de ajutor [9, 16]. Reducerea stigmatizării prin campanii educaționale, cum ar fi training-urile și seminarele, contribuie la un mediu social mai acceptabil și crește aderența la

tratament. Sprijinul de la organizații internaționale, cum ar fi OMS și UNAIDS, ajută la implementarea inițiativelor educaționale și adaptarea acestora la condițiile locale, crescând durabilitatea [1, 11, 13].

Realizări și provocări în cercetarea co-infecției TB/HIV

În ultimele decenii, cercetarea asupra co-infecției TB/HIV a avansat considerabil, îmbunătățind diagnosticul și integrarea terapiei antiretrovirale (TARV), aspecte esențiale pentru reducerea mortalității și creșterea calității vieții persoanelor afectate [2, 10, 15].

OMS accentuează importanța screening-ului regulat al pacienților cu HIV, incluzând evaluarea celor patru simptome la fiecare vizită medicală. Dacă oricare dintre aceste simptome este prezent, se recomandă investigații suplimentare pentru a exclude TB activă, consolidând astfel controlul co-infecției [2, 9, 12, 17].

Programul Național de răspuns la tuberculoză din Republica Moldova pentru perioada 2022–2025, aliniat cu cele mai recente recomandări ale Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), subliniază angajamentul țării în intensificarea luptei împotriva tuberculozei, în special la persoanele care trăiesc cu HIV. Din 31 mai 2023, în Moldova a fost aprobat ghidul „Organizarea și desfășurarea screening-ului sistematic și a tratamentului preventiv al tuberculozei”, ulterior au fost revizuite protocoalele clinice naționale „TB la copil” și „TB la adult”, bazate pe ultimele recomandări OMS [4, 5, 6, 7].

O componentă esențială în îngrijirea pacienților cu HIV este screening-ul pentru cele patru simptome OMS (W4SS): tuse, febră, pierdere în greutate și transpirații nocturne, efectuat la fiecare vizită medicală. Recomandările includ utilizarea testelor CRP, radiografiilor toracice și testului molecular rapid (mWRD), separat sau combinat cu screening-ul simptomatic. Adulții și adolescenții care trăiesc cu HIV fără semne de TB activă trebuie să primească TPT, integrat în pachetul complet de asistență medicală pentru PTH.

Aceste inițiative urmăresc diagnosticarea precoce și prevenirea eficientă a TB, îmbunătățind rezultatele tratamentului și contribuind la reducerea prevalenței TB și HIV la nivel național [5, 6, 7, 17].

Concluzii.

Rezultatele studiului evidențiază necesitatea unei abordări integrate, care să includă monitorizarea clinică, extinderea accesului la servicii medicale și suport social. Programele educaționale și de suport social contribuie la creșterea alfabetizării medicale, combaterea stimei și încurajarea solicitării asistenței

medicale, aspecte cruciale pentru prevenirea și gestionarea co-infecției TB/HIV. Inițiativele care sprijină renunțarea la obiceiuri dăunătoare, precum fumatul și consumul de droguri, creează premise pentru o mai bună aderență la tratament și îmbunătățesc șansele de recuperare.

În Republica Moldova, s-au făcut pași semnificativi în combaterea co-infecției TB/HIV. Programul Național de răspuns la tuberculoza 2022–2025 implementează activ screening-ul sistematic pentru grupurile cu risc sporit TB, în conformitate cu ultimele recomandări ale OMS. Au fost actualizate, de asemenea, protocoalele clinice naționale de diagnostic și tratament pentru TB la adulți și copii, introducând noi scheme pentru tratamentul preventiv, esențiale pentru persoanele care trăiesc cu HIV. Aceste abordări permit un control mai eficient al co-infecției și îmbunătățirea rezultatelor tratamentului pentru populație.

Bibliografie.

1. Bjerrum S, Schiller I, Dendukuri N, Kohli M, Nathavitharana RR, Zwerling AA et al. *Lateral flow urine lipoarabinomannan assay for detecting active tuberculosis in people living with HIV*. The Cochrane database of systematic reviews. 2019;10:CD011420-CD.
2. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach, 2021 update.
3. Dhana A, Hamada Y, Kengne AP, Kerkhoff AD, Rangaka MX, Kredt T et al. *Tuberculosis screening among HIV-positive inpatients: a systematic review and individual participant data meta-analysis*. Lancet HIV. 2022;9:e233–e41.
4. HG Nr. 107 din 23-02-2022 privind aprobarea Programului național de răspuns la tuberculoză pentru anii 2022-2025/Publicat: 04-03-2022 în Monitorul Oficial Nr. 61-67 art. 154.
5. Ordinul MS nr. 432 din 11.05.2022 „Cu privire la implementarea Programului Național de răspuns la tuberculoza pentru anii 2022-2025”.
6. Ordinul MS Nr.121 din 31/01/2024: Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național “Tuberculoza la adult”, editia VI si Protocolul clinic național “Tuberculoza la adult”, editia VI.
7. Ordinul MS Nr.481 din 31/05/2023: Cu privire la aprobarea Ghidului “Organizarea si desfasurarea screening-ului sistematic si a tratamentului preventiv al tuberculozei” si ghidul “Organizarea si desfasurarea screening-ului sistematic si a tratamentului preventiv al tuberculozei”
8. Sweeney S, Laurence YV, Cunnam L, Gomez GB, Garcia-Baena I, Bhide P et al. *Cost of TB services: approach and summary findings of a multi-country study (Value TB)*. Int J Tuberc Lung Dis. 2022;26:1006-15.

9. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 2: screening – systematic screening for tuberculosis disease. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/340255>).
10. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis – tests for tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/362936>).
11. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-susceptible tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/353829>).
12. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/365308>).
13. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 6: tuberculosis and comorbidities. Geneva: World Health Organization; 2023.
14. World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report 2024. 29 October 2024 <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024>.
15. WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders. Geneva: World Health Organization; 2012 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/44789>).
16. Eliminating HIV, viral hepatitis, sexually transmitted infections and tuberculosis as public health problems by 2030 in lusophone countries, 25 October 2024 <https://www.who.int/publications/i/item/9789240100398>.

C.Z.U.: 616.98:578.828-085.83-084

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.30>

CREȘTEREA NIVELULUI DE ADERENȚĂ LA TRATAMENTUL CO-INFECȚIEI TB/HIV: O ABORDARE MULTIDISCIPLINARĂ

Oxana PLAMADEALA, ftiziopneumolog, doctorandă,

Valentina VILC, m. m. s. p.,

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

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie "Chiril Draganiuc", Chișinău, Republica Moldova

e-mail: mdoxana@gmail.com

Rezumat.

Acest studiu analizează metodele de creșterea aderenței la tratamentul co-infecției TB/HIV printr-o abordare multidisciplinară, implicând colaborarea între infecționiști, ftiziopneumologi, psihologi și asistenți sociali. Sunt examinați factorii care influențează respectarea tratamentului, inclusiv condițiile socio-economice, aspectele psihologice și efectele secundare ale medicamentelor. Studiul evidențiază importanța tehnologiilor digitale, precum telemedicina și aplicațiile mobile, pentru îmbunătățirea aderenței și reducerea riscului de dezvoltare a rezistenței la medicamente.

Cuvinte cheie: TB/HIV, aderență la tratament, abordare multidisciplinară, tehnologii digitale, telemedicină.

Summary: Enhancing Treatment Adherence in TB/HIV: A Multidisciplinary Approach.

This study analyzes methods to enhance adherence to TB/HIV co-infection treatment through a multidisciplinary approach involving collaboration among infectious disease specialists, pulmonologists, psychologists, social workers, and pharmacists. It explores factors affecting adherence, including socio-economic conditions, psychological aspects, and medication side effects. The study underscores the importance of digital technologies, such as telemedicine and mobile applications, in improving adherence control and reducing the risk of drug resistance development.

Keywords: TB/HIV, treatment adherence, multidisciplinary approach, digital technologies, telemedicine.

Резюме: Повышение уровня приверженности к лечению коинфекции ТБ/ВИЧ: мультидисциплинарный подход.

Данное исследование анализирует методы повышения приверженности к лечению коинфекции ТБ/ВИЧ с помощью мультидисциплинарного подхода, предполагающего сотрудничество между инфекционистами, фтизиопульмологами, психологами, социальными работниками и фармацевтами. Рассматриваются факторы, влияющие на соблюдение режима лечения, включая социально-экономические условия, психологические аспекты и побочные эффекты препаратов. Исследование подчеркивает важность цифровых технологий, таких как телемедицина и мобильные приложения, для улучшения контроля приверженности и снижения риска развития лекарственной устойчивости.

Ключевые слова: ТБ/ВИЧ, приверженность к лечению, мультидисциплинарный подход, цифровые технологии, телемедицина.

Introducere.

Co-infecția cu tuberculoză (TB) și virusul imunodeficienței umane (HIV) reprezintă o provocare majoră pentru sănătatea publică globală. Conform Raportului Global TB 2024 publicat de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) pe 29 octombrie 2024, TB rămâne principala cauză de deces în rândul persoanelor care trăiesc cu HIV. În 2023, TB a fost responsabilă pentru aproximativ 1,25 milioane de decese, din care 161.000 au fost în rândul persoanelor care trăiesc cu HIV (PTH). Persoanele care trăiesc cu HIV au un risc de 14 ori mai mare de a dezvolta TB activă comparativ cu populația generală, iar mortalitatea în timpul tratamentului este de trei ori mai mare decât la cei fără HIV [8, 12].

Unul dintre aspectele esențiale ale tratamentului eficient al co-infecției TB/HIV este susținerea aderenței la tratament. Studiile arată că nivelul scăzut de aderență la tratament în rândul acestor pacienți este influențat de numeroși factori, inclusiv condițiile socio-economice, problemele psihologice și efectele secundare ale medicamentelor. [1, 3, 11].

Scopul acestui studiu este de a analiza barierele și factorii care influențează aderența la tratament în rândul pacienților cu co-infecție TB/HIV și de a elabora recomandări pentru îmbunătățirea aderenței prin utilizarea unei abordări multidisciplinare.

Materiale și metode.

În acest studiu au fost utilizate publicații științifice recente și documente juridice din baze de

date precum PubMed, Google Scholar, ScienceDirect și Cochrane Library, alături de rapoarte OMS. Au fost analizate studii privind aderența la tratamentul TB/HIV, obstacolele terapeutice și strategiile de sprijin interdisciplinar pentru pacienții cu co-infecție. Metodele principale au inclus analiza de conținut a literaturii pentru identificarea factorilor ce influențează aderența și a bunelor practici de îngrijire.

Rezultate și discuții.

Epidemiologia co-infecției TB/HIV

Răspândirea co-infecției TB/HIV evidențiază probleme majore pentru sănătatea globală, mai ales în regiunile cu incidență ridicată a HIV și TB. Conform Raportului Global TB 2024 al OMS, aproximativ 7% din cele 10,6 milioane de cazuri noi de TB din 2023 au fost asociate cu infecția HIV, iar TB a cauzat 15% din decesele în rândul persoanelor care trăiesc cu HIV [11].

În Republica Moldova, co-infecția TB/HIV rămâne o provocare importantă pentru controlul tuberculozei. În 2022, ponderea co-infecției TB/HIV în rândul cazurilor noi și recidivelor a fost de 11,1% (235 cazuri), în creștere față de 10,4% (215 cazuri) în 2021, dar mai mică decât în 2020, când era de 12,5% (219 cazuri) [5, 6].

- Protocolul Clinic Național „TB la Adult,” aprobat la 31.01.2024 și aliniat la ghidurile internaționale, oferă specialiștilor un cadru bazat pe cele mai recente dovezi pentru gestionarea acestei co-infecții. Printre recomandările esențiale se numără:

- Persoanele care trăiesc cu HIV trebuie examinate pentru TB; cei asimptomatici beneficiază de tratament preventiv, indiferent de statutul TARV.

- Testarea HIV este recomandată tuturor pacienților cu TB diagnosticată sau suspectată.

- TARV trebuie inițiată în decurs de două săptămâni de la începerea tratamentului antituberculos, indiferent de numărul de celule CD4.

- În cazul pacienților cu TB DR, TARV trebuie inițiată în primele opt săptămâni de la tratamentul antituberculos [5, 11]

Factorii care influențează răspândirea TB/HIV includ condiții socio-economice, stigmatizare și acces limitat la servicii medicale. Sărăcia și supraaglomerarea intensifică transmiterea în zone urbane defavorizate, unde accesul redus la asistență medicală împiedică tratamentul la timp [2, 3, 5].

Factorii care influențează aderența la tratamentul TB/HIV:

Factorii socio-economici, precum limitările economice, șomajul și resursele medicale insuficiente, afectează semnificativ aderența la tratament. Pacienții cu resurse financiare limitate întâmpină dificultăți în menținerea tratamentului, ceea ce poate agrava starea

lor și crește riscul de rezistență la medicamente [5, 17]. În regiunile rurale, accesul la servicii medicale este limitat, sporind probabilitatea omiterii dozelor în comparație cu mediul urban [5].

Barierile psihologice și stigmatizarea influențează puternic aderența la tratament, mai ales în țările cu incidență ridicată de HIV și tuberculoză. Discriminarea la locul de muncă, în unități medicale și în familie amplifică izolarea, ducând uneori la refuzul tratamentului. Din teama de respingere, mulți pacienți evită contactul cu instituțiile medicale, ceea ce afectează rezultatele terapeutice [4, 7].

Efectele secundare ale terapiei influențează semnificativ aderența la tratament. Medicamentele antituberculoase pentru TB MDR provoacă frecvent greață, dureri de cap și hepatotoxicitate, necesitând evaluări periodice și ajustări pentru a evita întreruperile. [5, 9]. Combinarea terapiei antiretrovirale (TARV) cu cea antituberculoasă aduce provocări prin interacțiuni medicamentoase. De exemplu, Rifampicinum poate reduce eficacitatea unor antiretrovirale (ex. lopinavir/ritonavir, efavirenz, dolutegravir), impunând monitorizare și ajustări pentru o aderență optimă. [7, 8].

Abordarea interdisciplinară pentru creșterea aderenței

Abordarea interdisciplinară în tratamentul co-infecției TB/HIV implică o colaborare strânsă între medici, asistenți sociali și psihologi, care integrează aspectele medicale, psihologice și sociale ale sănătății pacientului. Această sinergie contribuie semnificativ la creșterea aderenței la tratament și este esențială pentru strategii eficiente de îngrijire a pacienților cu co-infecție [4, 11].

Rolul medicului fizio-pneumolog și infecționistului este crucial în inițierea și ajustarea tratamentului, educarea pacienților în administrarea corectă a medicamentelor și gestionarea efectelor secundare. O comunicare eficientă între medic și pacient susține aderența, având în vedere complexitatea terapiei antiretrovirale și antituberculoase [2, 5, 10].

Asistenții sociali sprijină pacienții care se confruntă cu dificultăți financiare și logistice, oferind ajutor pentru costuri de transport și alimentație, ceea ce facilitează accesul la îngrijire. Programele de suport social reduc riscul de a omite vizitele la medic cu până la 30-40% [7, 10].

Sprijinul psihologic este esențial, mai ales pentru pacienții afectați de depresie și anxietate, factori ce pot diminua aderența la tratament. Consilierea și terapia cognitiv-comportamentală îmbunătățesc starea emoțională și reduc stigmatizarea [4, 6].

Rolul tehnologiilor digitale în creșterea aderenței

Tehnologiile digitale, precum aplicațiile mobile, telemedicina și sistemele de monitorizare, au un impact semnificativ în creșterea aderenței la tratament pentru pacienții cu co-infecție TB/HIV. Aceste instrumente facilitează accesul pacienților la resurse și le oferă sprijin în respectarea regimurilor terapeutice prescrise. Aplicațiile mobile, în special, s-au dovedit eficiente în îmbunătățirea aderenței [3, 5, 6].

În Republica Moldova, tratamentul video asistat al tuberculozei (VST) a fost implementat în 2020, odată cu lansarea aplicației mobile „I Like VST”. Această inițiativă face parte din Strategia Națională de Control al Tuberculozei, fiind reglementată pentru a sprijini complianța pacienților și a reduce numărul de cazuri de abandon al tratamentului.

VST este o componentă modernizată a tratamentului direct observat (DOT), ce utilizează tehnologii digitale pentru monitorizarea pacienților la distanță. Prin aplicația „I Like VST” și alte dispozitive electronice (computere, laptopuri, tablete, telefoane mobile), personalul medical supraveghează administrarea zilnică a tratamentului la pacienții cu tuberculoză sensibilă sau multidrogrezistentă (TB MDR), inclusiv la cei cu co-infecție TB/HIV. Pacienții își pot înregistra administrarea medicamentelor și transmit aceste înregistrări medicilor curanți, facilitând astfel interacțiunea la distanță fără a înlocui complet contactul direct [5, 6, 7].

Platformele de telemedicină facilitează comunicarea între pacienți, medici și asistenți sociali, oferind suport esențial în perioade de pandemie și în zone cu acces medical limitat. Telemedicina, prin exemple precum Proiect ECHO din India, a dovedit eficiența consultațiilor video în îmbunătățirea controlului tratamentului [4, 12].

În Republica Moldova, utilizarea telemedicinii în gestionarea cazurilor de tuberculoză drogrezistentă (TB DR) este integrată în practica serviciului ftiziopneumologic. Prin platforma ZOOM, medicii ftiziopneumologi din teritorii prezintă cazurile cu TB DR la Comitetului Național de Management al Tuberculozei Drogrezistente (CM TB DR), asigurând o supraveghere continuă și luarea rapidă a deciziilor clinice [5, 7].

Ședințele Comitetului se desfășoară online și cu prezență fizică săptămânal, instituit prin ordinul Ministerului Sănătății, Comitetul Național coordonează gestionarea cazurilor de TB DR la nivel național, aliniind practica la protocoalele clinice și la Programul Național de răspuns la tuberculoză 2022-2025 [5, 6].

Concluzii.

O abordare interdisciplinară este esențială pentru rezultate durabile în tratamentul co-infecției TB/HIV, integrând sprijin medical, psihologic și social pentru pacienți. Tehnologiile digitale, cum ar fi aplicațiile mobile și telemedicina, permit monitorizare personalizată și susțin aderența la tratament. Deși există provocări legate de resurse limitate și bariere culturale, aceste soluții au dovedit eficiența lor în reducerea mortalității și îmbunătățirea aderenței.

Echipele interdisciplinare bine coordonate și integrarea tehnologiilor digitale, susținute de campanii anti-stigmatizare și instruirea personalului medical, contribuie la crearea unui mediu sigur pentru pacienți. Investiții suplimentare în finanțare și infrastructură sunt necesare pentru tratament eficient. Cercetările viitoare ar trebui să evalueze eficiența pe termen lung a acestor strategii, iar terapiile inovatoare, cum ar fi medicamentele injectabile cu durată prelungită, promit o calitate a vieții mai bună.

Bibliografie.

1. Bajema KL, Kubiak RW, Guthrie BL, Graham SM, Govere S, Thulare H, Moosa MY, Celum C, Drain PK. *Tuberculosis-related stigma among adults presenting for HIV testing in KwaZulu-Natal, South Africa*. BMC Public Health. 2020 Sep 3;20(1):1338.
2. David R, Bangsberg M, Goldstein J, Haberer J, Habyarimana S, Kimaiyo L, MacKeen D, Ngare C, Pop-Eleches J, Harsha T, Damien W Joshua GZ. *Text Messages as Reminders for Antiretroviral Medication Adherence in Kenya*. Poverty Action Lab. 2009. (<https://www.povertyactionlab.org/evaluation/text-messages-reminders-antiretroviral-medication-adherence-kenya>)
3. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union) and TB Alert. *Psychosocial Counselling and Treatment Adherence Support for People with Tuberculosis*. 1st ed., March 2021.
4. Xiaoqi L, James J, Hui Z, Wei L, Shun Z, Guilan Z, Liqiong B, Jun L, Xue L, Hongguang C, Mingming, Junying C, Jian L, Shitong H, Shiming C, Lixia W, Shiwen J, Daniel P C, Katherine L. *Effectiveness of Electronic Reminders to Improve Medication Adherence in Tuberculosis Patients: A Cluster-Randomised*. PubMed, 2015.
5. Nishant M, Abayneh T, Inger K H, Degu J. *Effectiveness of mobile phone text message reminder interventions to improve adherence to antiretroviral therapy among adolescents living with HIV: A systematic review and meta-analysis*. PubMed, 2021. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8297901/>
6. Protocolul Clinic Național „Tuberculoza la Adult”, Ediția VI. SIMETB, 2024.
7. HG Nr. 107 din 23-02-2022 privind aprobarea Programului național de răspuns la tuberculoză pentru anii 2022-2025.

8. Zara S, Edward J M, Jean B N, Rachel V, Marcelo F, Peter B, Sabin N, Martina P, Tsitsi A, Meg D, Nathan F. *Patient-Reported Barriers to Adherence to Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis*. PLoS Med. 2016 Nov 29;13(11):e1002183.
9. Syed Jehath. *Digital medication adherence systems: the technology-driven future of healthcare*. Cochrane, 18 Jan. 2023.
10. Tarantola C. *The Top Medication Reminder Apps for Patients*. Pharmacy Times, 2017. <https://www.pharmacytimes.com/view/the-top-medication-reminder-apps-for-patients>.
11. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2023*. 7 Nov. 2023. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240083851>.
12. World Health Organization (WHO). *Global Tuberculosis Report 2024*. 29 October 2024 <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024> Начало формы.

C.Z.U.: 616.24-085:616.98:578.828

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.31>

PRELUNGIREA INTERVALULUI QT ÎN CO-INFECȚIA TB/HIV: INTERACȚIUNI MEDICAMENTOASE, RISCURI ȘI RECOMANDĂRI CLINICE

Constantin MARTÎNIUC, dr. hab. în șt. med., conf. cercet.,

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

Aliona DAVID, dr. în șt. med.,

Oxana PLAMADEALA, ftiziopneumolog, doctorandă,

Victoria NICOLAEV, ftiziopneumolog.

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

e-mail: kim612003@mail.ru

Rezumat.

Co-infecția TB/HIV este asociată cu un risc crescut de prelungire a intervalului QT, în special în contextul unei terapii multi-component, ceea ce sporește probabilitatea complicațiilor cardiotoxice severe. Articolul analizează mecanismele prelungirii intervalului QT induse de medicamente în tratamentul pacienților cu co-infecție TB/HIV, precum *Bedaquilinum*, *Moxifloxacinum*, *Clofazeminum* medicamentele antiretrovirale, și discută strategiile de prevenire a aritmiilor. Recomandările includ monitorizarea intervalului QT, controlul echilibrului electrolitic și utilizarea testării genetice pentru o abordare personalizată a terapiei. Studiul urmărește îmbunătățirea siguranței și eficacității tratamentului, contribuind la reducerea mortalității în rândul pacienților cu co-infecție TB/HIV.

Cuvinte cheie: prelungirea intervalului QT, co-infecția TB/HIV, cardiotoxicitate, interacțiuni medicamentoase, monitorizare.

Summary. QT Interval Prolongation in TB/HIV Coinfection: Drug Interactions, Risks, and Clinical Recommendations.

TB/HIV coinfection is associated with a high risk of QT interval prolongation during multi-drug therapy, increasing the likelihood of severe cardiotoxic complications. This article analyzes the mechanisms of drug-induced QT interval prolongation in coinfecting patients, including *Bedaquiline*, *Moxifloxacin*, *Clofazeminum* and antiretroviral drugs, and discusses strategies to prevent arrhythmias. Recommendations include QT interval monitoring, electrolyte balance control, and the use of genetic testing for a personalized therapeutic approach. This study aims to improve the safety and efficacy of treatment, contributing to reduced mortality among TB/HIV coinfecting patients.

Keywords: QT interval prolongation, TB/HIV coinfection, cardiotoxicity, drug interactions, monitoring.

Резюме. Удлинение QT при коинфекции ТБ/ВИЧ: лекарственные взаимодействия, риски и клинические рекомендации.

Коинфекция ТБ/ВИЧ сопровождается высоким риском удлинения интервала QT на фоне многокомпонентной терапии, что увеличивает вероятность серьезных кардиотоксических осложнений. В статье анализируются механизмы лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT при лечении пациентов с коинфекцией ТБ/ВИЧ, включая *Бедаквилин*, *Моксифлоксацин*, *Клофаземин* и антиретровирусные препараты, и обсуждаются стратегии предотвращения аритмий. Рекомендации включают мониторинг интервала QT, контроль электролитного баланса и использование генетического тестирования для персонализированного подхода к терапии. Исследование направлено на улучшение безопасности и эффективности лечения, способствуя уменьшению смертности среди пациентов с коинфекцией ТБ/ВИЧ.

Ключевые слова: удлинение интервала QT, коинфекция ТБ/ВИЧ, кардиотоксичность, лекарственные взаимодействия, мониторинг.

Introducere.

Co-infecția TB/HIV rămâne o cauză majoră de mortalitate în rândul persoanelor cu HIV, în ciuda progreselor în terapia antiretrovirală (TARV) și prevenire. În 2021, peste 214.000 de decese au fost înregistrate la pacienți co-infecțați, subliniind necesitatea îmbunătățirii siguranței tratamentului [WHO GTB 2023].

Un obstacol major în tratamentul co-infecției este toxicitatea terapiei combinate. Medicamentele noi, precum *Bedaquilinum*, *Clofazeminum*, *Delamanidum* și *Moxifloxacinum*, au îmbunătățit gestionarea infecției, dar au crescut riscul de cardiotoxicitate, în special prelungirea intervalului QT, asociată cu complicații grave, inclusiv torsada vârfurilor și moarte subită cardiacă [Evans et al., 2019].

Gestionarea intervalului QT este esențială în prescrierea tratamentelor antituberculoase și antiretrovirale, deoarece interacțiunile medicamentoase pot amplifica riscurile cardiace. Aceasta impune monitorizarea constantă a funcției cardiace și adaptarea schemei terapeutice pentru a minimiza efectele adverse [Borisov et al., 2017; Polanski et al., 2020].

Scopul acestui studiu este analiza datelor existente privind prelungirea intervalului QT indusă de medicamente la pacienții cu co-infecție TB/HIV. Se acordă atenție mecanismului de interacțiune a medicamentelor, evaluării riscurilor de prelungire a intervalului QT și elaborării de recomandări clinice pentru monitorizarea și prevenirea complicațiilor asociate cu prelungirea intervalului QT [Mase, S. R., et al. 2018].

Materiale și metode.

În acest studiu a fost utilizată metoda analizei sistematice a literaturii științifice pentru evaluarea impactului medicamentelor antiretrovirale și antituberculoase asupra intervalului QT la pacienții cu co-infecție TB/HIV. Sursele de date au inclus articole recenzate, studii clinice și recomandări ale organizațiilor internaționale, precum OMS [WHO, 2023]. Parametrii principali analizați au fost durata intervalului QT, frecvența efectelor secundare și riscul de aritmii asociate interacțiunilor medicamentoase.

Rezultate și discuții.

Patofiziologia co-infecției TB/HIV

Virusul imunodeficienței umane (HIV) este un retrovirus care afectează celulele sistemului imunitar, în special limfocitele T CD4+, ceea ce duce la o pierdere treptată a funcțiilor imunitare. Virusul imunodeficienței umane se leagă de receptorii CD4 de pe suprafața limfocitelor T și pătrunde în celulă, unde se integrează în genomul acesteia și începe replicarea. Ca urmare, celulele CD4+ sunt distruse, ceea ce determină scăderea numărului lor și, implicit, pierderea controlului asupra infecțiilor și bolilor tumorale. Când nivelul de CD4+ scade sub pragul critic (200 celule/ μ l), se dezvoltă sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA), caracterizat printr-o susceptibilitate ridicată la infecții oportuniste, cum ar fi tuberculoza [Meintjes, Graeme, et al. 2020].

Pentru pacienții care trăiesc cu HIV (PTH), tuberculoza rămâne una dintre principalele cauze de mortalitate, deoarece infecția cu HIV accelerează trecerea infecției tuberculoase la forma activă a TB. La pacienții cu co-infecție TB/HIV, tuberculoza are o manifestare mai agresivă, afectând adesea organe extrapulmonare din cauza imunității compromise, iar simptomele atenuate pot întârzia diagnosticul și tratamentul. Conform unui studiu efectuat în Africa

de Sud, la PTH se observă forme extrapulmonare de tuberculoză, precum meningita tuberculoasă și TB miliară, crescând riscul de deces [Meintjes et al., 2008].

Tratamentul co-infecției TB/HIV necesită administrarea combinată de antiretrovirale și antituberculoase, ceea ce poate provoca interacțiuni medicamentoase și complicații, inclusiv prelungirea intervalului QT. Medicamentele antituberculoase pot afecta farmacocinetica TARV, reducând eficacitatea tratamentului HIV și complicând gestionarea infecției [Burger et al., 2009, Martîniuc, C. I., et al. 2018].

Conform Protocolului clinic național „Tuberculoza la adult” (PCN-123, Chișinău, 2024), tratamentul co-infecției TB/HIV presupune administrarea simultană a terapiei antituberculoase și a TARV, cu monitorizarea atentă a efectelor adverse. Se recomandă inițierea TARV în primele 2-8 săptămâni de la începerea tratamentului TB, pentru a reduce mortalitatea și a îmbunătăți prognosticul.

Schema de primă linie pentru adulți și adolescenți include Dolutegravirum (inhibitor de integrază) combinat cu doi inhibitori nucleoz(t)idici ai revers transcriptazei (NRTI), de obicei Tenofovirum și Lamivudinum. Rifampicinum poate reduce concentrațiile plasmatice ale unor antiretrovirale, necesitând ajustări de doză sau modificarea regimului TARV [PCN-211, 2022].

Co-infecția TB/HIV este un proces patologic complex, în care fiecare infecție accelerează progresia celeilalte. Activarea imună cronică asociată co-infecției amplifică riscul cardiovascular, iar inflamația persistentă și citokinele crescute contribuie la disfuncție endotelială și hipercoagulabilitate. Efectul combinat al infecției și toxicității medicamentelor sporește riscul cardiotoxicității, incluzând prelungirea intervalului QT [Evans et al., 2019].

Intervalul QT și semnificația clinică

Intervalul QT pe ECG reprezintă timpul total de depolarizare și repolarizare ventriculară și este esențial pentru evaluarea stabilității ritmului cardiac. Prolungirea QT indică riscul aritmiilor severe, inclusiv torsada vârfurilor [Moss, 2003]. Pentru standardizare se folosește QT corectat (QTc), cu formula lui Fridericia (QTcF) recomandată în ftiziopneumologie, oferind o evaluare mai precisă la frecvențe cardiace variabile.

Conform ghidului ICH E14 (2022), QTc peste 500 ms este considerat critic, indiferent de sex, iar severitatea prelungirii determină abordarea de monitorizare. QTcF de 450–480 ms necesită monitorizare intensivă, inclusiv efectuarea unui ECG cel puțin o dată pe săptămână până la revenirea QTcF la valorile normale. QTcF între 481–500 ms impune

evaluări ECG frecvente și corecții electrolitice. La valori de peste 501 ms, fără aritmie severă, este indicată întreruperea medicamentelor cauzatoare și, uneori, spitalizarea. Dacă QTcF depășește 501 ms și apar aritmii severe, tratamentul necesită spitalizare și întreruperea imediată a medicamentelor implicate [ICH guideline E14/S7B, NCI CTCAE v.4.03, 2010].

Prelungirea intervalului QT poate fi asociată cu diferiți factori, cum ar fi dezechilibrele electrolitice, comorbiditățile (inclusiv anomalii genetice, cum ar fi sindromul de QT lung) și, frecvent, utilizarea medicamentelor [WHO, Module 6].

Prelungirea intervalului QT indusă de medicamente

În terapia ARV, combinații precum Lopinavir/Ritonavir sunt frecvent asociate cu prelungirea QT, deoarece Ritonavir inhibă citocromul P450, ducând la acumularea de metaboliți cardiotoxici [Saitoh et al., 2018]. Riscul este crescut dacă TARV este administrat cu *Moxifloxacinum*, care, prin blocarea canalelor ionice, accentuează riscul de prelungire a QT [Stover et al., 2017; Evans et al., 2019].

Interacțiunile farmacocinetice între TARV și medicamentele antituberculoase complică tratamentul. *Rifampicinum* accelerează metabolismul inhibitorilor de protează, iar Ritonavirul încetinește eliminarea altor compuși, amplificând riscul cardiotoxic [Mase et al., 2018]. Combinația de *Bedaquilinum*, *Moxifloxacinum*, *Clofazeminum* necesită monitorizare atentă a QT și ajustări de terapie pentru a preveni aritmiile potențial letale [Burger et al., 2009].

Frecvența și riscurile prelungirii intervalului QT la pacienții cu co-infecție TB/HIV

Prelungirea intervalului QT este un efect secundar frecvent și riscant la pacienții cu co-infecție TB/HIV care primesc terapii combinate cu medicamente antituberculoase și antiretrovirale. Aproximativ 20% dintre pacienții cu TB MDR tratați cu *Bedaquilinum* și *Moxifloxacinum* prezintă o prelungire semnificativă a QT, ceea ce necesită monitorizarea frecventă a funcției cardiovasculare, având în vedere vulnerabilitatea acestui grup [Borisov et al., 2017; Mase et al., 2018].

Pacienții co-infecțați sunt expuși unui risc crescut de aritmii severe, cum ar fi torsada vârfurilor, ce poate duce la moarte subită cardiacă. În special, un QTc peste 500 ms necesită intervenție imediată și reevaluarea schemei de tratament [Mase, S. R., et al. 2018; Reddy et al., 2017].

Infecția cronică și activarea sistemului de coagulare în co-infecția TB/HIV cresc riscul de disfuncții vasculare și aritmii. Nivelurile ridicate de citokine proinflamatorii și dezechilibrele electrolitice sporesc probabilitatea complicațiilor cardiotoxice,

subliniind necesitatea monitorizării regulate a intervalului QT și ajustării tratamentului pentru siguranța pacienților [Meintjes, Graeme, et al. 2020; Yin et al., 2016].

Interacțiunile farmacologice care provoacă prelungirea intervalului QT

Terapia multicomponentă la pacienții cu co-infecție TB/HIV prezintă un risc semnificativ de prelungire a intervalului QT. Una dintre cele mai periculoase combinații este cea între *Bedaquilinum* și *Moxifloxacinum*, utilizată în tratamentul tuberculozei cu multidrogrezistență (TB MDR). *Bedaquilinum*, prin inhibarea canalelor de potasiu, prelungește intervalul QT, iar *Moxifloxacinum*, acționând asupra canalelor hERG ale inimii, amplifică acest efect. *Clofaziminum* influențează activitatea cardiacă prin perturbarea funcției pompei de sodiu-potasiu ATP-ază și a canalelor de potasiu, prelungind astfel intervalul QT. Aceste efecte cresc susceptibilitatea la aritmii periculoase, inclusiv torsada de pointes [Borisov et al., 2017; Stover et al., 2017].

Riscuri suplimentare sunt asociate și cu utilizarea *Lopinavir/Ritonavir*, un medicament frecvent folosit în schemele de terapie antiretrovirală. Acest medicament, în combinație cu agenți antituberculoși precum *Rifampicinum* și *Isoniazidum*, inhibă metabolismul altor compuși cardiotoxici prin inhibarea enzimelor citocromului P450. Aceasta duce la acumularea metaboliților în organism, amplificând impactul asupra activității cardiace și crescând probabilitatea prelungirii intervalului QT. În cazul acestor combinații, este necesar un control ECG regulat și, dacă este necesar, reducerea dozelor [Saitoh et al., 2018].

Recomandări clinice și algoritmi pentru monitorizarea intervalului QT

- **Evaluarea inițială:** Înainte de începerea tratamentului cu *Bedaquilinum*, *Moxifloxacinum* și alte medicamente cardiotoxice, se recomandă efectuarea unui ECG pentru stabilirea valorii inițiale a QT, urmată de monitorizare ECG la fiecare două săptămâni în primele luni și apoi lunar [Mase et al., 2018; WHO, 2021].

- **Controlul electroliților:** Menținerea nivelurilor normale de potasiu și magneziu este esențială pentru prevenirea prelungirii QT. Electroliții trebuie verificați și corecți înainte de tratament și monitorizați regulat la pacienții cu risc de dezechilibru [Evans et al., 2019].

- **Individualizarea tratamentului:** Pentru pacienții cu predispoziție genetică la prelungirea QT (ex. mutațiile SCN5A, KCNH2), se recomandă ajustarea dozelor și utilizarea schemelor adaptate, cu testare genetică atunci când este posibil [Iyer et al., 2019].

• **Terapia de susținere:** La pacienții cu QT prelungit, utilizarea beta-blocantelor sau antiaritmicele poate preveni aritmiile severe, dar necesită studii suplimentare pentru stabilirea dozelor optime [Mase, S. R., et al. 2018].

• **Educația pacientului:** Pacienții și aparținătorii trebuie să fie informați asupra simptomelor de aritmie (amețeli, palpitații, pierderea cunoștinței), pentru a obține asistență medicală rapidă [WHO, 2021].

• **Monitorizarea prin dispozitive ECG portabile:** Telemedicina și dispozitivele portabile permit pacienților să monitorizeze QT în timp real și să transmită datele către specialiști, fiind utilă pentru cei cu risc ridicat de cardiotoxicitate [Esmail et al., 2018].

• **Utilizarea biomarkerilor:** Biomarkerii precum troponina cardiacă pot detecta cardiotoxicitatea înainte de modificările ECG, facilitând ajustarea terapiei [Hughes et al., 2019].

• **Inteligența artificială:** Modelele IA pot evalua riscul de prelungire a QT pe baza istoricului cardiac, electroliților și medicamentelor, contribuind la adaptarea schemei de tratament pentru pacienții cu risc crescut [Ali et al., 2024].

Concluzii.

Prelungirea intervalului QT indusă de medicamente reprezintă un risc major pentru pacienții cu co-infecție TB/HIV, din cauza cardiotoxicității combinate a tratamentelor antiretrovirale și antituberculoase. Inflamația cronică, imunitatea compromisă și interacțiunile medicamentoase frecvente cresc și mai mult riscul, făcând monitorizarea ECG esențială pentru prevenirea aritmiilor fatale [Borisov et al., 2017; Evans et al., 2019].

Pentru creșterea siguranței și eficienței tratamentului pacienților cu co-infecție TB/HIV, este necesară o investigație suplimentară a mecanismelor interacțiunilor medicamentoase care influențează intervalul QT și identificarea factorilor genetici care predispun la cardiotoxicitate. Cercetările suplimentare pentru dezvoltarea de medicamente antituberculoase noi, cu un impact mai redus asupra intervalului QT, ar putea diminua efectele adverse și îmbunătăți calitatea vieții pacienților. Un domeniu important rămâne, de asemenea, dezvoltarea unor abordări terapeutice alternative, care să minimizeze efectul cumulativ al terapiei combinate [Saitoh et al., 2018].

Bibliografie.

1. Borisov S, Keertan D, Martin E. *Bedaquiline Improves Outcomes Among Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Multicentre Study*. The European Respiratory Journal, vol. 49, no. 5, 2017, p. 1700387,
2. Inesa N, Rita M, Aelita P, Stephanie Y, Vishwanath V. *HIV–TB Coinfection: Current Therapeutic Approaches and Drug Interactions*. PubMed, 2024 Feb 21;16(3):321.
3. K S Sachdeva, A K Bhatnagar, A Bhaskar, N Singla, R Sridhar, B Ramraj, A Athawale, R Solanki, S R Baruah, Y Patel, R Ramachandran, C Padmapriyadarsini. *QTc prolongation with bedaquiline treatment for drug-resistant pulmonary TB in a programmatic setting*. PubMed, 2023.
4. ICH Guideline E14/S7B: *Clinical and Nonclinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential - Questions and Answers - Step 5*, 2022.
5. Mohammed Ibn-Mas'ud D, Safah K, Farah W, Lina M N, Unwam E, Jumbo & AE. *What is polypharmacy in people living with HIV/AIDS? A systematic review*. AIDS Research and Therapy volume 19, Article number: 37 (2022).
6. Martiniuc, C. I., and Pisarenco, S. V. *Prolongation of QT Interval During Chemotherapy of Pulmonary Tuberculosis*. Tuberculosis and Lung Diseases, vol. 96, no. 6, 2018, p. 66.
7. Sharon I, Kathy B, Eric N, Alison D G, James M. *QT Interval Prolongation in People Treated With Bedaquiline for Drug-Resistant Tuberculosis Under Programmatic Conditions: A Retrospective Cohort Study*. Open Forum Infect Dis. 2021 Aug 1;8(8):ofab413.
8. Graeme M, James C M, James N, Gary M. *Management of Active Tuberculosis in Adults with HIV*. The Lancet HIV, 2019 Jul;6(7):e463-e474.
9. *NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events*, version 4.03, 14 June 2010. National Institutes of Health National Cancer Institute.
10. Ostroumova, O. D., and Goloborodova, I. V. *Drug-Induced QT Interval Prolongation: Prevalence, Risk Factors, Treatment, and Prevention*. *Consilium Medicum*, vol. 21, no. 5, 2019, pp. 62-67,
11. Richard A M, Vincent C, Rajesh T G, Daniel RK, Henry S. *Coadministration of lopinavir/ritonavir and rifampicin in HIV and tuberculosis co-infected adults in South Africa*. PubMed, 2012;7(9):e44793.
12. *Protocol Clinic National "Tuberculoza la Adult". (Ediția VI) PCN-I23*. Chișinău, 2024, p. 208.
13. *Protocol Clinic Național "Infecția cu HIV la adult și adolescent" (ediția III) PCN – 211*, Chișinău, 2022
14. WHO Operational Handbook on Tuberculosis. Module 6: *Tuberculosis and Comorbidities*. 2nd ed., World Health Organization, 2024, Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
15. World Health Organization (WHO). *Global Tuberculosis Report 2024*. 29 October 2024. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024>.

CZU: 614.253:614.46:616-083.98

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.32>

INTERACȚIUNEA ETICĂ ȘI JURIDICĂ A MEDICILOR DE FAMILIE CU PACIENȚII CU CO-INFECȚIE TB/HIV

¹Constantin PISARENCO, dr. în drept, conf. univ.,²Oxana PLAMADEALA, ftiziopneumolog, doctorandă¹ Universitatea Liberă Internațională din Moldova, Chișinău, Republica Moldova²IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldovae-mail: constantin.pisarenco@gmail.com

Rezumat.

Acest studiu explorează provocările etico-juridice întâmpinate de medicii de familie în gestionarea pacienților cu co-infecție TB/HIV. Analiza include aspecte legate de confidențialitate, consimțământ informat și acces echitabil la îngrijire, subliniind importanța respectării autonomiei pacientului și a implementării politicilor anti-stigmatizare. Studiul propune soluții pentru îmbunătățirea comunicării și colaborării intersectoriale, pentru a asigura suport psihosocial pacienților și pentru a preveni discriminarea în contextul infecțiilor transmisibile.

Cuvinte cheie: etică medicală, drepturile pacienților, tuberculoză, HIV, confidențialitate, dileme etice, medici de familie.

Summary. Ethical and Legal Interaction of Family Physicians with TB/HIV Co-infected Patients.

This study explores the ethical and legal challenges faced by family physicians in managing patients with TB/HIV co-infection. Key issues include patient confidentiality, informed consent, and equitable access to care, emphasizing the importance of respecting patient autonomy and implementing anti-stigmatization policies. The study proposes solutions to improve communication and cross-sector collaboration, aiming to provide psychosocial support for patients and prevent discrimination in the context of infectious diseases.

Keywords: medical ethics, patient rights, tuberculosis, HIV, confidentiality, ethical dilemmas, family physicians.

Резюме. Этико-правовое взаимодействие семейных врачей и пациентов с коинфекцией ТБ/ВИЧ.

Статья исследует этико-правовые проблемы, с которыми сталкиваются семейные врачи при лечении пациентов с коинфекцией ТБ/ВИЧ. Рассматриваются вопросы конфиденциальности, информированного согласия и равного доступа к медицинской помощи, подчеркивая важность уважения к автономии пациента и мер по снижению стигматизации. В статье предлагаются подходы для улучшения коммуникации и межсекторального взаимодействия, направленные на обеспечение психосоциальной поддержки и предотвращение дискриминации пациентов в контексте инфекционных заболеваний.

Ключевые слова: медицинская этика, права пациентов, туберкулез, ВИЧ, конфиденциальность, этические дилеммы, семейные врачи.

Introducere.

În contextul medical actual, coexistența tuberculozei și a virusului imunodeficienței umane (HIV) reprezintă o provocare semnificativă pentru sănătatea publică și ridică probleme etico-juridice complexe pentru medici, în special pentru medicii de familie. Pacienții cu co-infecție necesită nu doar îngrijiri medicale specializate, dar și o abordare integrată, care să ia în considerare aspectele etice și juridice. Acest articol își propune să analizeze dilemele și provocările cu care se confruntă medicii de familie în îngrijirea pacienților cu co-infecție TB/HIV, explorând modalități de îmbunătățire a practicii medicale pentru a răspunde nevoilor complexe ale acestor pacienți.

Scopul studiului este de a analiza aspectele etice și juridice ale gestionării interacțiunii dintre medicii de familie și pacienții cu co-infecție TB/HIV.

Lucrarea își propune să identifice provocările specifice cu care se confruntă medicii de familie în gestionarea cazurilor pacienților cu co-infecție TB/HIV și să elaboreze recomandări pentru îmbunătățirea calității asistenței medicale, ținând cont de principiile etice și de cadrul de reglementare.

Material și metode.

Acest studiu a utilizat publicații științifice actuale și acte juridice selectate din principalele baze de date, cum ar fi PubMed, Google Scholar, JSTOR și alte surse, inclusiv reglementări naționale și internaționale. Materialul a inclus cercetări

relevante pe tema studiului, precum și acte legislative care reglementează drepturile pacienților și responsabilitățile furnizorilor de asistență medicală. Principalele metode au inclus analiza de conținut a literaturii științifice pentru a identifica principalele aspecte etice și juridice ale interacțiunilor medicilor de familie cu pacienții co-infecțați TB/HIV și metoda juridică comparativă pentru a examina abordările privind drepturile pacienților în diferite țări. Experiența autorilor a fost luată în considerare, completând analiza teoretică cu aspecte practice.

Rezultate și discuții.

Literatura și experiența practică arată că medicii de familie se confruntă cu numeroase dileme etice și juridice atunci când acordă asistență medicală pacienților cu co-infecție TB/HIV. Aceste situații complexe necesită nu doar un nivel ridicat de competență profesională, ci și capacitatea de a găsi un echilibru delicat între respectarea normelor etice și îndeplinirea obligațiilor legale. Gestionarea acestor dileme impune o înțelegere aprofundată a aspectelor medicale și juridice ale îngrijirii pacienților, precum și adaptarea la un context clinic și juridic în continuă schimbare. Fiecare caz este unic și necesită o abordare individualizată, bazată pe principiile umanismului, confidențialității și respectării drepturilor și demnității pacientului, ceea ce îi pune pe medici în poziția nu doar de a trata, ci și de a oferi sprijin moral pacienților lor, care sunt deosebit de vulnerabili.

Vom analiza secvențial cele mai importante dileme etico-juridice: confidențialitatea informațiilor, protecția datelor cu caracter personal, echilibrul între confidențialitate și notificarea obligatorie, obținerea consimțământului în cunoștință de cauză, respectarea autonomiei pacientului, asigurarea accesului echitabil la asistență medicală, combaterea discriminării și stigmatizării, precum și responsabilitatea morală și juridică a medicului.

Confidențialitatea pacientului reprezintă un pilon fundamental al eticii profesionale. Aceasta nu doar protejează demnitatea și viața privată a pacientului, ci contribuie și la construirea unei încrederi solide între pacient și medic, un aspect esențial pentru o relație terapeutică eficientă. Pe de altă parte, în cazul bolilor infecțioase precum tuberculoza și infecția cu HIV, profesioniștii din domeniul sănătății au obligația legală de a informa autoritățile sanitare despre cazurile raportate. Această obligație are scopul de a limita răspândirea bolilor și de a proteja sănătatea publică.

Protejarea informațiilor personale ale pacienților este esențială pentru ca aceștia să se simtă în siguranță și să poată împărtăși detalii intime, necesare adesea pentru diagnosticarea și tratarea eficientă a afecțiunilor

lor. Confidențialitatea este un drept garantat de numeroase coduri de etică și reglementări legale, care subliniază importanța respectării autonomiei și vieții private a individului. În cazul pacienților bolnavi de tuberculoză sau infectați cu HIV, stigmatizarea asociată acestor boli accentuează nevoia de a proteja informațiile personale, prevenind astfel discriminarea și marginalizarea socială.

În plus, bolile infecțioase precum TB/HIV reprezintă o amenințare gravă la adresa sănătății publice, necesitând măsuri active de prevenire și control al răspândirii. Obligația de a raporta aceste cazuri autorităților competente se bazează pe principiul protejării securității colective și pe necesitatea coordonării eforturilor de sănătate publică. Acest proces permite identificarea și urmărirea focarelor de infecție, facilitând intervenția rapidă și direcționată.

Echilibrul dintre confidențialitate și notificarea obligatorie impune o reflecție atentă și o evaluare continuă a riscurilor și beneficiilor. Medicii se confruntă adesea cu decizii dificile, încercând să respecte atât dreptul pacientului la confidențialitate, cât și necesitatea de a proteja sănătatea publică. Rezolvarea acestui conflict implică aplicarea principiilor etice universale, cum ar fi beneficiența, nevătmarea, justiția și autonomia, la contextul specific al fiecărui caz.

Navigarea în acest spațiu complex necesită elaborarea și implementarea unor politici clare și transparente. Aceste politici trebuie să definească precis termenii și procedurile de notificare, protejând în același timp confidențialitatea pacientului. În plus, educarea pacienților cu privire la importanța și scopul notificării poate contribui la reducerea temerilor și la creșterea înțelegerii și cooperării acestora.

Obținerea consimțământului informat este un pilon al eticii medicale, în special în gestionarea cazurilor complexe, cum ar fi pacienții cu co-infecție TB/HIV. Procesul de consimțământ informat implică comunicarea tuturor detaliilor relevante legate de diagnostic, opțiunile de tratament disponibile, beneficiile așteptate, riscurile posibile și efectele secundare ale tratamentului, într-o manieră transparentă, completă și adaptată nivelului de înțelegere al pacientului.

În fața unui diagnostic TB/HIV, pacienții se pot simți copleșiți, anxioși sau confuzați, punându-și în pericol capacitatea de a lua decizii în cunoștință de cauză și în cunoștință de cauză cu privire la tratamentul lor. În acest context, rolul medicilor de familie devine deosebit de important. Aceștia nu numai că furnizează informațiile necesare într-o manieră accesibilă, dar construiesc și o relație de încredere cu pacienții, favorizând un dialog deschis și de susținere. Acest

proces de comunicare bidirecțională încurajează pacienții să pună întrebări, să își exprime îngrijorările și să participe activ la deciziile privind tratamentul lor.

Pentru un consimțământ informat eficient, este important ca medicii să se asigure că pacienții înțeleg pe deplin implicațiile alegerilor lor. Acest lucru include înțelegerea faptului că refuzul tratamentului poate avea consecințe grave atât pentru sănătatea personală, cât și pentru sănătatea publică în cazul bolilor infecțioase precum infecția cu HIV și tuberculoza. Prin urmare, o comunicare eficientă și empatia joacă un rol important în sprijinirea pacienților să ia decizii informate, respectându-le autonomia și drepturile.

Consimțământul nu este doar un proces formal, dar un dialog permanent între medic și pacient, care permite acestuia din urmă să participe activ la îngrijire sa medicală. Este responsabilitatea medicilor de familie să se asigure că pacienții cu co-infecție TB/HIV primesc toate informațiile de care au nevoie pentru a lua decizii în cunoștință de cauză. Această abordare nu numai că îmbunătățește calitatea îngrijirii, dar creează și încredere în relația medic-pacient, care este esențială pentru gestionarea etică și eficientă a îngrijirii pacienților.

Respectul pentru autonomia pacientului este un principiu fundamental al eticii medicale, care subliniază importanța recunoașterii dreptului fiecărei persoane de a lua decizii informate cu privire la sănătatea și tratamentul său. Acest principiu asigură că pacienții nu sunt considerați doar subiecți pasivi ai îngrijirii medicale, ci parteneri activi în procesul decizional.

În context medical, autonomia pacientului implică dreptul de a accepta sau refuza anumite tratamente pe baza unor informații complete și transparente furnizate de cadrele medicale. Consimțământul în cunoștință de cauză garantează că pacienții sunt conștienți de opțiunile terapeutice, beneficiile și riscurile acestora, permițându-le să ia decizii informate.

Problemele apar atunci când autonomia pacientului intră în conflict cu obligația medicului de a oferi îngrijiri optime. Aceasta este o situație frecvent întâlnită în gestionarea pacienților cu boli complexe, cum ar fi co-infecția TB/HIV, unde deciziile individuale pot avea implicații semnificative nu doar pentru sănătatea pacientului, dar și pentru sănătatea publică.

În astfel de situații, medicii de familie și alți profesioniști din domeniul sănătății se confruntă cu o dilemă etică: cum să echilibreze respectul pentru autonomia pacientului cu nevoia de a încuraja respectarea tratamentului, care poate preveni răspândirea bolii și îmbunătăți prognosticul atât pentru pacient, cât și pentru comunitate. Comunicarea

eficientă este esențială pentru a rezolva această situație. Medicii trebuie să adopte o abordare empatică și informativă, oferind pacienților informațiile necesare pentru a înțelege implicațiile deciziilor lor asupra propriei sănătăți și asupra societății.

În plus, este important să se promoveze un mediu în care pacienții să se simtă în siguranță pentru a-și exprima temerile și îngrijorările, permițând discutarea deschisă a terapiilor alternative. Acest lucru include respectarea valorilor și preferințelor acestora, încurajând în același timp o decizie în cunoștință de cauză care să reflecte respectul reciproc dintre pacient și medic.

Astfel, protejarea drepturilor și intereselor pacienților co-infecțați TB/HIV este o responsabilitate colectivă care necesită angajamentul și acțiunea tuturor actorilor din domeniul asistenței medicale. Prin asigurarea confidențialității, a accesului la îngrijiri de calitate, a consimțământului informat și prin combaterea discriminării, putem sprijini autonomia pacienților, promovând în același timp sănătatea și bunăstarea publică.

Asigurarea accesului echitabil la asistența medicală pentru toți pacienții, indiferent de statutul lor social sau economic, reprezintă o provocare etică semnificativă în contextul tratamentului tuberculozei și al virusului imunodeficienței umane. Disparitățile în ceea ce privește accesul la tratament, exacerbate de costurile ridicate ale medicamentelor și de constrângerile de resurse, pot accentua inegalitățile existente în sistemul de sănătate, lăsând pacienții vulnerabili fără asistența medicală de care au nevoie.

Medicii de familie se află în prima linie a luptei împotriva inegalităților, având sarcina complexă de a se asigura că fiecare pacient primește un tratament adecvat și eficient, în ciuda barierelor economice sau sociale. Acest lucru necesită o abordare cuprinzătoare, care să depășească tratamentul medical și să includă sprijinul social și psihologic necesar pentru gestionarea eficientă a bolilor cronice.

Colaborarea intersectorială cu serviciile și organizațiile comunitare devine un instrument valoros în acest demers, oferind pacienților acces la resurse și sprijin suplimentar. De asemenea, este esențial să se promoveze și să se sprijine politicile de sănătate care favorizează accesul universal la tratament și la serviciile de sănătate, încurajând inovarea și cercetarea pentru a reduce costurile asociate tratamentului.

Echitatea în accesul la asistența medicală este o componentă-cheie a unui sistem de sănătate etic și eficient, mai ales în cazul tratamentului TB/HIV. Adoptarea unei abordări integrate, care să răspundă atât nevoilor medicale, cât și celor sociale și psihologice ale pacienților, împreună cu promovarea

unor politici de sănătate favorabile incluziunii, poate asigura că toți pacienții beneficiază de asistență medicală necesară, indiferent de statutul lor social sau economic.

Discriminarea și stigmatizarea asociate tuberculozei și infecției cu HIV reprezintă bariere semnificative în calea accesului la îngrijire și tratament pentru persoanele afectate de aceste boli. Deși există cadre legislative naționale și internaționale de protecție împotriva discriminării pe motive de sănătate, realitatea socială și culturală în care trăiesc pacienții subminează adesea aceste eforturi juridice, afectând calitatea și eficacitatea asistenței medicale primite.

Discriminarea în contextul asistenței medicale se manifestă sub diverse forme, de la refuzul accesului la servicii de sănătate până la tratamente inegale sau umilitoare în cadrul îngrijirii medicale. Stigmatizarea, pe de altă parte, implică etichetarea negativă și excluderea socială a persoanelor pe baza stării lor de sănătate, percepute ca fiind inferioare sau contagioase. Acești factori pot crea un mediu ostil, împiedicând pacienții să solicite asistență medicală sau să continue tratamentul necesar.

Efectele stigmatizării și discriminării se extind dincolo de accesul la îngrijire, având un impact negativ asupra sănătății mintale și bunăstării generale a pacienților. Sentimentele de rușine, izolare și teama de respingere pot determina persoanele cu co-infecție TB/HIV să își ascundă starea de sănătate, să evite testarea și tratamentul, ceea ce poate agrava evoluția bolii.

Educația și sensibilizarea sunt vitale în combaterea stigmatizării și discriminării. Lucrătorii din domeniul sănătății trebuie să fie instruiți nu doar în aspectele clinice ale TB/HIV, ci și în abilitățile de comunicare empatică și respectuoasă, care promovează un mediu de îngrijire incluziv și nediscriminatoriu.

Este esențial ca legislația să stabilească protecții clare și eficiente împotriva discriminării în cadrul serviciilor de sănătate, asigurând respectarea și protejarea necondiționată a drepturilor pacienților. În același timp, implementarea unor politici publice care să promoveze accesul egal la servicii de sănătate și să sprijine programe educaționale poate contribui semnificativ la reducerea stigmatizării asociate acestor boli.

În plus, implicarea comunităților afectate și a organizațiilor de pacienți în elaborarea și implementarea strategiilor de intervenție poate garanta că aceste intervenții sunt relevante și răspund nevoilor lor specifice. O astfel de abordare contribuie la înlăturarea miturilor și prejudecăților, facilitând o mai bună înțelegere a impactului social și personal al TB/HIV.

Abordarea discriminării și a stigmatizării în contextul TB/HIV necesită o colaborare strânsă între profesioniștii din domeniul sănătății, legiuitori și comunitățile afectate. Adoptarea unei abordări cuprinzătoare, care include educația, apărarea juridică și participarea comunității, poate îmbunătăți semnificativ accesul la îngrijire și calitatea vieții persoanelor afectate de aceste boli.

Responsabilitatea morală și juridică a medicului în contextul tratării pacienților cu co-infecție TB/HIV este strict reglementată de legislația Republicii Moldova. Aceasta include protejarea drepturilor și intereselor pacienților, precum și asigurarea unui standard înalt de îngrijire medicală.

Responsabilitatea morală a medicului se bazează pe principiile etice ale profesiei medicale, care subliniază importanța respectării demnității și autonomiei pacientului, precum și necesitatea de a oferi îngrijiri ce reflectă cele mai bune interese ale pacientului. În cazul pacienților co-infecțati cu TB/HIV, aceasta implică o abordare empatică și nejudicioasă, recunoscând caracteristicile acestor boli și adaptând asistența medicală pentru a răspunde nevoilor specifice ale fiecărui pacient.

Din punct de vedere juridic, legislația stabilește o serie de obligații legale pentru medici în acordarea îngrijirilor. Conform Codului deontologic al lucrătorului medical și al farmacistului, medicii sunt obligați să respecte drepturile pacienților, inclusiv dreptul la confidențialitate, consimțământ informat și acces la un tratament adecvat.

Responsabilitățile medicilor și ale organizațiilor de asistență medicală în cazul pacienților co-infecțati TB/HIV în Moldova includ mai multe aspecte esențiale, printre care:

- Răspunderea disciplinară a lucrătorilor din domeniul sănătății, inclusiv a medicilor, pentru acțiuni sau omisiuni contrare standardelor profesionale sau regulamentelor interne ale instituțiilor medicale.

- Răspunderea administrativă pentru divulgarea secretelor medicale, conform articolului 75 din Codul contravențional al Republicii Moldova, care subliniază gravitatea divulgării informațiilor privind starea de sănătate a pacienților, în special în cazul infecțiilor cu HIV, și prevede amenzi pentru astfel de acțiuni.

- Răspunderea penală, conform articolului 213 din Codul penal al Republicii Moldova, sancționează încălcarea din neglijență a regulilor și metodelor de acordare a asistenței medicale care au ca rezultat vătămarea corporală gravă sau decesul pacientului. Sancțiunile pot include închisoare și restricții profesionale. În același timp, contaminarea cu maladia SIDA ca urmare a neîndeplinirii sau

îndeplinirii necorespunzătoare de către un lucrător medical a obligațiilor sale profesionale, conform articolului 212(4) din același cod, se pedepsește cu închisoare de până la 5 ani, cu privarea de dreptul de a ocupa anumite funcții sau de a exercita o anumită activitate pe un termen de până la 3 ani.

- Răspunderea civilă, responsabilitatea organizațiilor medicale pentru daunele cauzate pacienților de către angajații lor, inclusiv daune morale și materiale rezultate din nerespectarea standardelor de îngrijire medicală.

Pentru ca oricare dintre aceste sancțiuni să fie aplicată, vinovăția trebuie să fie dovedită, protejând astfel atât drepturile lucrătorilor din domeniul sănătății, cât și pe cele ale pacienților. Aceste măsuri subliniază importanța respectării stricte a standardelor deontologice și juridice în domeniul medical, în special atunci când se gestionează cazuri sensibile precum TB/HIV.

Pentru a preveni astfel de situații, este important ca medicii să fie bine informați cu privire la legile și reglementările aplicabile în domeniul sănătății și, să cunoască cele mai recente protocoale de tratament și să participe la programe de formare continuă. De asemenea, este important să se promoveze o cultură organizațională care să valorizeze transparența, comunicarea eficientă cu pacienții și rezolvarea promptă a oricăror probleme și reclamații.

Astfel, responsabilitatea morală și legală a medicului în tratarea pacienților cu co-infecție TB/HIV este o componentă importantă a asigurării calității și siguranței îngrijirii. Respectarea strictă a drepturilor pacienților și a standardelor profesionale permite medicilor să își îndeplinească datoria de a proteja sănătatea și bunăstarea pacienților lor, contribuind la încrederea publicului în sistemul de sănătate.

Recomandări.

- Pe baza cercetării și analizei noastre, propunem următoarele recomandări pentru îmbunătățirea asistenței medicale acordate pacienților co-infecți cu TB/HIV și pentru a aborda dilemele etice și juridice cu care se confruntă medicii de familie:

- Programe de formare continuă și seminare pentru furnizorii de asistență medicală, în special pentru medicii de familie, privind etica, drepturile pacienților și aspectele juridice ale îngrijirii pacienților co-infecți cu TB/HIV. Acestea ar trebui să includă subiecte precum gestionarea confidențialității, consimțământul informat și implicarea activă a pacienților.

- Elaborarea și implementarea de politici și proceduri clare și transparente privind notificarea cazurilor de boli infecțioase, protejarea

confidențialității și respectarea drepturilor pacienților. Aceste politici ar trebui să fie accesibile și ușor de înțeles pentru toți furnizorii de asistență medicală.

- Îmbunătățirea comunicării între medici și pacienți prin crearea unei relații de încredere și deschidere. Încurajarea dialogului și a participării active a pacienților în deciziile privind îngrijirea medicală, integrând empatia și respectul pentru autonomia pacientului.

- Consolidarea colaborării între furnizorii de servicii medicale, organizațiile comunitare și agențiile guvernamentale pentru a asigura o abordare integrată a tratamentului pacienților co-infecți cu TB/HIV, încorporând aspectele sociale și psihologice în programul de îngrijire a acestora.

- Adoptarea și aplicarea legilor și regulamentelor pentru protejarea pacienților co-infecți cu TB/HIV împotriva discriminării și stigmatizării. Desfășurarea de campanii educaționale și activități de sensibilizare a publicului cu privire la TB/HIV pentru a reduce stigmatizarea și a îmbunătăți accesul la asistența medicală.

- Oferirea de sprijin psihologic și social pentru pacienții co-infecți cu TB/HIV. Crearea de grupuri de sprijin, servicii de consiliere și alte resurse care să ajute pacienții să gestioneze impactul emoțional și social al bolii.

- Continuarea cercetărilor în domeniul co-infecției TB/HIV și dezvoltarea de noi metode și abordări pentru tratament și îngrijire. Introducerea de inovații pentru a îmbunătăți calitatea vieții pacienților și eficiența intervențiilor medicale.

- Asigurarea disponibilității asistenței juridice pentru pacienții și furnizorii de asistență medicală care se confruntă cu provocări etice și juridice. Consilierea cu privire la drepturi și obligații, protejarea intereselor pacienților și asigurarea conformității cu reglementările legale.

Concluzii.

Interacțiunile etice și juridice dintre medicii de familie și pacienții co-infecți cu TB/HIV necesită o abordare cuprinzătoare care include educația, elaborarea de politici, îmbunătățirea comunicării și colaborării, precum și apărarea drepturilor pacienților. Furnizorii de asistență medicală trebuie să fie bine pregătiți pentru a aborda aceste dileme etice și juridice complexe, asigurând o îngrijire de înaltă calitate și respectarea standardelor etice și juridice.

Respectarea drepturilor pacienților și a standardelor profesionale contribuie la consolidarea încrederii în sistemul de sănătate și la îmbunătățirea calității vieții pacienților co-infecți cu TB/HIV. Implementarea recomandărilor propuse va ajuta la crearea unui sistem de asistență medicală mai etic,

echitabil și eficient, promovând bunăstarea pacienților individuali și a societății în ansamblu.

Bibliografie.

1. Aliche, Ch., Ifeagwazi, Ch., and Ozor, C. Psychological Flexibility as a Moderator of the Relationship between HIV-Related Stigma and Resilience among HIV/AIDS Patients. *African Journal of AIDS Research*, vol. 21, no. 4, 2022, pp. 345-353.
2. Codul Civil al Republicii Moldova. Nr. 1107 din 06-06-2002, Publicat: 01-03-2019 în Monitorul Oficial Nr. 66-75 art. 132, Modificat LP452 din 28.12.23, MO28-31/23.01.24 art. 47; în vigoare 23.01.24. https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=141503&lang=ro#.
3. Codul Contravențional al Republicii Moldova. Nr. 218 din 24-10-2008, Publicat: 17-03-2017 în Monitorul Oficial Nr. 78-84 art. 100, Modificat LP452 din 28.12.23, MO28-31/23.01.24 art.47; în vigoare 23.01.24. https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=141513&lang=ro#.
4. Codul Deontologic al Lucrătorului Medical și al Farmacistului. Aprobare prin Hotărârea Guvernului nr. 192 din 24 martie 2017. https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=98572&lang=ro.
5. Codul Muncii al Republicii Moldova. Nr. 154 din 28-03-2003, Publicat: 29-07-2003 în Monitorul Oficial Nr. 159-162 art. 648, Modificat LP452 din 28.12.23, MO28-31/23.01.24 art.47; în vigoare 23.01.24. https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=141505&lang=ro#.
6. Codul Penal al Republicii Moldova. Nr. 985 din 18-04-2002, Publicat: 14-04-2009 în Monitorul Oficial Nr. 72-74 art. 195, Modificat LP25 din 03.03.23, MO92/21.03.23 art.136; în vigoare 21.03.26. https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=136064&lang=ro#.
7. *Guidelines for Palliative Care (with Considerations for TB, HIV, and Pediatrics)*. Chișinău, 2016, 162 pages. <https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2020/06/15207>
8. Lege Nr. 153 din 04-07-2008 cu privire la Controlul și Profilaxia Tuberculozei. Publicat: 05-08-2008 în Monitorul Oficial Nr. 143-144 art. 583, Versiune în vigoare din 12.01.19. https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=110512&lang=ro.
9. 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 LP175 din 11.11.21, MO302-306/10.12.21 art.431; în vigoare 10.01.22. https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=129085&lang=ro.
10. Lege Nr. 264 din 27-10-2005 cu privire la Exercițarea Profesiunii de Medic. Publicat: 23-12-2005 în Monitorul Oficial Nr. 172-175 art. 839, Versiune în vigoare din 20-06-2008. https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=12752&lang=ro.
11. Lege Nr. 411 din 28-03-1995 privind Ocrotirea Sănătății. Publicat: 22-06-1995 în Monitorul Oficial Nr. 34 art. 373, Modificat LP371 din 22.12.23, MO505/28.12.23 art. 905; în vigoare 28.12.23. https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=141157&lang=ro#.
12. Muller, M., De Vries, E., Tomson, A., and McLachlan, C. An Introduction to Gender Affirming Healthcare: What the Family Physician Needs to Know. *South African Family Practice*, vol. 65, no. 1, 2023.
13. Program Național de Prevenire și Control al Infecției HIV/SIDA și al Infecțiilor cu Transmitere Sexuală pentru anii 2022-2025. Aprobare prin Hotărârea Guvernului nr. 134 din 02-03-2022, Publicat: 25-03-2022 în Monitorul Oficial Nr. 80-87 art. 212. https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=130469&lang=ro.
14. Protocol Clinic Național “Infecția cu HIV la Adult și Adolescent” (ediția III) PCN-211. Chișinău, 2022, 55 p. <https://ms.gov.md/wp-content/uploads/2022/06/PCN-211.pdf>.
15. Protocol Clinic Național “Infecția cu HIV la Copil 0-10 Ani” (ediția II) PCN-315. Chișinău, 2022, 46 p. https://ms.gov.md/wp-content/uploads/2022/06/PCN-315-Infec%C8%9Bia-cu-HIV_la-copil-0-10-ani.pdf.
16. Protocol Clinic Național “Tuberculoza la Adult” (ediția VI) PCN-123. Chișinău, 2024, 208 p. https://simetb.ifp.md/Download/oficial_docs/Ordin_MS_2024_01_31_nr_121_protocol.pdf.
17. Protocol Clinic Național “Tuberculoza la Copil” (ediția V) PCN-55. Chișinău, 2023, 201 p. https://simetb.ifp.md/Download/oficial_docs/Ordin_MS_2023_11_03_nr_970_protocol.pdf.
18. Training Modules: HIV Basic Knowledge and Stigma Reduction in Health Care Settings. AIDS and Sexually Transmitted Diseases. <https://www.emro.who.int/asd/asd-infocus/hiv-basic-knowledge-and-stigma-reduction-in-health-care-settings.html>.
19. United Nations General Assembly. Declaration of Commitment on HIV/AIDS: Global Crisis – Global Action. United Nations, 2001.
20. United Nations. Transforming Our World: The 2030 Agenda for Sustainable Development. A/RES/70/1, 2015.

CZU: 614.253.4 + 614.28

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.33>

CONFLICTELE ÎN MEDIUL MEDICAL: CAUZE, DIAGNOSTICARE ȘI STRATEGII DE REZOLVARE

¹ Mihaela MANEA, m. m. s. p.,² Constantin PISARENCO, dr. în drept, conf. univ.,¹ Victoria NICOLAEV, ftiziopneumolog,¹ Irina VOLOȘCIUC, ftiziopneumolog,¹ Eugenia CHEIANU, ftiziopneumolog¹ IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldova² Universitatea Liberă Internațională din Moldova, Chișinău, Republica Moldovae-mail: mihaelamanea76@gmail.com

Rezumat.

Conflictul în cadrul echipelor medicale pot influența negativ calitatea îngrijirii și eficiența echipei, motiv pentru care studiul acestora este esențial. Cercetarea a avut drept scop analiza cauzelor conflictelor, aspectelor etico-juridice și propunerea unor metode de soluționare. Au fost analizate surse bibliografice, acte normative și aplicat un chestionar anonim pe 90 de lucrători medicali folosind testul „Autoevaluarea conflictualității” de V. F. Riahovski. Rezultatele au evidențiat că principalele cauze sunt comunicarea deficitară, stresul și resursele limitate. Soluțiile propuse includ dezvoltarea abilităților de comunicare, promovarea unei culturi a colaborării, implementarea unor proceduri transparente și oferirea sprijinului psihologic, toate contribuind la îmbunătățirea atmosferei de lucru.

Cuvinte cheie: conflicte medicale, drept medical, gestionarea conflictelor, bioetică.

Summary. Conflicts in the Medical Environment: Causes, Diagnosis, and Resolution Strategies.

Conflicts in medical teams can detrimentally affect the quality of care and team productivity, making their study crucial. This research aimed to analyze the causes of conflicts, explore ethical and legal aspects, and suggest resolution strategies. Bibliographic sources and regulatory documents were studied, and an anonymous survey of 90 medical workers was conducted using V. F. Riahovski's "Self-Assessment of Conflictuality" test. Results indicated that primary conflict drivers include poor communication, stress, and limited resources. Effective conflict resolution requires enhanced communication skills, fostering a collaborative culture, transparent procedural implementation, and psychological support, all of which can greatly improve workplace dynamics.

Keywords: medical conflicts, medical law, conflict management, professional bioethics.

Резюме. Конфликты в медицинской среде: причины, диагностика и стратегии разрешения.

Конфликты в медицинских коллективах могут негативно сказываться на качестве медицинской помощи и эффективности работы команды, что делает их исследование особенно важным. Целью исследования было проанализировать причины конфликтов, их эτικο-правовые аспекты и предложить способы их разрешения. Для этого были изучены литературные источники, нормативные акты и проведено анонимное тестирование 90 медицинских работников с использованием теста Самооценка конфликтности В. Ф. Ряховского. Результаты показали, что основными причинами конфликтов являются недостаток общения, стресс и ограниченные ресурсы. Для их разрешения необходимо развивать навыки общения, культуру сотрудничества, а также внедрять прозрачные процедуры и обеспечивать психологическую поддержку, что может значительно улучшить рабочую атмосферу.

Ключевые слова: медицинские конфликты, медицинское право, управление конфликтами, биоэтика.

Introducere.

Studiul conflictelor reprezintă unul dintre domeniile cele mai dinamice ale psihologiei. Conflictul este un fenomen care joacă un rol important în viața psihică a oamenilor, în dezvoltarea lor, auto-realizarea și relațiile cu ceilalți. Condițiile obiective ale activității comune limitează modurile de interacțiune ale oamenilor și posibilitățile de satisfacere a nevoilor lor de comunicare.

În colectivele de muncă apar adesea situații în care se manifestă contradicții pe diverse teme. Aceste

divergențe pot stimula gândirea creativă, dar dacă devin acute, pot împiedica colaborarea de succes și pot duce la conflicte. Conflictul este definit ca o situație în care comportamentul unei părți contravine intereselor celeilalte părți.

Managementul conflictului este una dintre funcțiile esențiale ale unui lider. Gestionarea eficientă a conflictelor depinde de cunoștințele despre natura conflictelor, metodele de prevenire și rezolvare ale acestora. Multe persoane au dificultăți în a găsi o soluție în situații conflictuale [6].

În psihologie nu există încă o înțelegere unitară a esenței conflictului. Acesta poate fi interpretat ca o ciocnire, opoziție, contradicție, tip de comunicare, incompatibilitate situațională sau interacțiune concurențială. Conflictele pot apărea în organizații de orice dimensiune și pot duce chiar la închiderea acestora.

Conflictele în colectivele medicale sunt inevitabile din cauza diferențelor de opinii profesionale, barierelor ierarhice, ambițiilor personale, comunicării insuficiente și stresului profesional. Ele pot afecta negativ calitatea îngrijirii pacienților și mediul de lucru general. Managementul eficient al conflictelor necesită o abordare complexă, incluzând identificarea cauzelor, evaluarea nivelului de conflict și dezvoltarea strategiilor de rezolvare. De aceea, studiul conflictelor în colectivele medicale este o temă actuală.

Scopul cercetării este de a studia cauzele, aspectele etice și juridice și metodele de soluționare ale conflictelor în colectivele medicale, precum și de a propune recomandări pentru îmbunătățirea interacțiunii și crearea unui mediu de lucru favorabil.

Materiale și metode.

Sursele și actele normative referitoare la tema cercetării au fost selectate cu ajutorul căutărilor în bazele de date medicale, cum ar fi PubMed, Medscape, HighWire Press și Google Scholar. Pentru a studia conflictele în mediul medical, a fost realizat un test anonim voluntar pentru 90 de lucrători medicali, inclusiv medici și asistente medicale. Diagnosticul conflictualității angajaților a fost evaluat folosind testul lui V. F. Riahovski „Autoevaluarea conflictualității”. Acest test permite identificarea gradului de conflictualitate a personalității și înțelegerea modului în care aceasta influențează atmosfera de lucru și interacțiunea în colectiv. Testarea a inclus întrebări orientate spre evaluarea frecvenței și cauzelor conflictelor, precum și spre înțelegerea reacțiilor emoționale ale angajaților în situații conflictuale. Angajaților care și-au exprimat dorința li s-a oferit asistență psihologică.

Rezultate și discuții.

Conflictul (din latină *conflictus*, „ciocnire, lovitură; luptă”, de la verbul *confligere*, „a se ciocni, a lupta”) este cea mai acută modalitate de rezolvare a contradicțiilor între interese, scopuri și opinii care apar în procesul de interacțiune socială, constând în opoziția participanților și însoțit de emoții negative [2]. Conflictele sunt inevitabile și apar în toate sferele vieții noastre, chiar și cu cele mai bune politici de management. La baza fiecărui conflict se află o contradicție care poate duce fie la rezultate constructive, cum ar fi dezvoltarea grupului,

fie la rezultate distructive, cum ar fi dezintegrarea colectivului [16].

Georg Simmel definea conflictul ca o ciocnire de părți, opinii și interese, cauzată de contradicții care necesită o rezolvare imediată [14]. Potrivit lui Ken Thomas, conflictul este o situație în care obiectivele oamenilor par a fi incompatibile, dar nu este neapărat distructiv [26].

V. N. Kudriavțev considera conflictul ca manifestarea contradicțiilor [6], având trei componente principale: existența unei contradicții, implicarea intereselor și comportamentul conflictual [9, 24]. Conflictogenele – cuvinte sau acțiuni – joacă un rol major în escaladarea conflictului, ducând adesea la iritare și tensiune sporită.

Dezacordurile în colectiv sunt determinate de diversitatea opiniilor și perspectivelor. Ele pot duce la confruntări deschise, dar uneori conflictul oferă oportunitatea de a găsi soluții alternative, deși nu este întotdeauna pozitiv. Contradicțiile sociale devin conflicte atunci când oamenii interacționează, dar nu întotdeauna prin confruntare directă, ci uneori prin adaptare sau izolare [1].

Cauzele conflictelor

Conflictele din colectivele medicale influențează semnificativ calitatea asistenței medicale și starea psihologică a angajaților. Înțelegerea cauzelor este esențială pentru gestionarea eficientă a acestora. Principalele motive includ lipsa de comunicare, diferențele de valori, rolurile neclare, stresul, resursele limitate și diferențele de personalitate.

Lipsa unei comunicări eficiente duce la neînțelegeri și erori, care provoacă frecvent conflicte [20]. Comunicarea de calitate îmbunătățește relațiile și reduce conflictele [17]. Diferențele de valori și convingeri, mai ales în echipe multidisciplinare, pot genera ciocniri de interese. Rolurile și responsabilitățile neclare contribuie la tensiuni și nemulțumiri, în timp ce o definire clară reduce conflictele [26].

Stresul și burnout-ul cauzate de presiunea constantă și orele lungi cresc probabilitatea apariției conflictelor [22]. Un mediu de lucru suportiv reduce stresul și conflictele [27]. Resursele limitate duc la tensiuni între angajați, iar gestionarea lor eficientă poate diminua conflictele [19]. Diferențele de personalitate, stiluri de comunicare și trăsături comportamentale pot provoca divergențe [11]. Respectul pentru particularitățile individuale și dezvoltarea inteligenței emoționale contribuie la reducerea conflictelor [8].

Astfel, conflictele apar din lipsa comunicării, diferențele de valori, rolurile neclare, stres, resurse limitate și personalități diferite. Înțelegerea cauzelor

și aplicarea măsurilor adecvate contribuie la un mediu de lucru armonios și productiv. Este esențială clarificarea rolurilor, sprijinirea angajaților și gestionarea resurselor pentru a minimiza conflictele și a îmbunătăți calitatea asistenței medicale.

Clasificarea conflictelor

Conflictele se clasifică după natura lor (profesionale, administrative, interpersonale și etice), sursă (interne sau externe), nivel de implicare (individuale, de grup, organizaționale), intensitate (latente sau deschise), durată (scurtă sau lungă) și modul de soluționare (constructive sau distructive). Conflictele profesionale apar din dezacorduri privind diagnosticul și tratamentul, cele administrative din aspecte de management, conflictele interpersonale din antipatii personale, iar cele etice din nerespectarea normelor profesionale [1, 24].

Metode de evaluare și diagnosticare a conflictelor

1. Descrierea metodelor de evaluare a conflictualității

Evaluarea conflictelor este esențială pentru gestionarea eficientă în organizații, inclusiv în instituții medicale, ajutând la alegerea celor mai potrivite metode de soluționare și reducerea impactului negativ. Printre principalele metode se numără observația, interviurile, sondajele, analiza documentației și sociometria. Fiecare metodă oferă perspective diferite: observația și interviurile dezvăluie dinamica și cauzele conflictului, sondajele reflectă opiniile angajaților, analiza documentației evidențiază conflictele sistemice, iar sociometria ajută la înțelegerea relațiilor și influențelor din grup. O abordare combinată asigură o imagine completă, facilitând gestionarea eficientă a conflictelor [2, 18].

2. Analiza rezultatelor testării

Testarea conflictelor este esențială în organizații, inclusiv în mediul medical, oferind date structurate, identificând probleme ascunse și evaluând strategiile de gestionare. Procesul include chestionare anonime, cum ar fi Conflict Module de Thomas-Kilmann (TKI), urmate de analiza statistică pentru a identifica cauzele conflictelor și impactul asupra mediului de lucru. Persoanele cu conflictualitate scăzută tind să fie empatică și orientate spre compromis, în timp ce cele cu conflictualitate ridicată pot manifesta agresivitate. Rezultatele sunt prezentate prin rapoarte și întâlniri, iar recomandările includ instruiți și întâlniri periodice pentru o mai bună gestionare a conflictelor și crearea unui mediu de lucru armonios [7, 18, 26].

Particularitățile conflictualității în colectivul medical și măsurile de reacție

Un colectiv medical compus din angajați cu diferite grade de conflictualitate are caracteristici specifice, necesitând abordări diverse pentru îmbunătățirea

climatului de lucru. Când predomină angajați cu grad de conflictualitate neexprimat, colectivul tinde să aibă relații armonioase, cu colaborare și sprijin reciproc. Conflictele sunt rare și se rezolvă ușor datorită respectului reciproc și dorinței de dialog constructiv. În astfel de colective, este esențial să se încurajeze comunicarea deschisă prin instruiți pentru dezvoltarea abilităților de comunicare și team building.

În colectivele cu angajați având conflictualitate slab exprimată, munca decurge coordonat, dar pot apărea divergențe minore. Angajații resimt uneori disconfort atunci când își apără interesele, ceea ce poate genera tensiuni și stres. În astfel de cazuri, feedback-ul regulat, tehnicile de gestionare a stresului și consolidarea echipei prin comunicare informală sunt benefice.

În colectivele dominate de angajați cu grad de conflictualitate exprimat, conflictele sunt frecvente și intense, adesea ducând la comportamente agresive și tensiuni. Este important să se introducă instruiți pentru gestionarea conflictelor și medierea prin intermediul unor terți. Procedurile clare pentru soluționarea disputelor sunt esențiale.

În colectivele cu conflictualitate ridicată, conflictele sunt constante și acute, creând o atmosferă ostilă și reducând eficiența muncii. Măsurile disciplinare stricte, consultațiile individuale, trainingurile pentru gestionarea agresivității și suportul psihologic sunt necesare.

Pentru toate tipurile de colective, testările și sondajele regulate, feedback-ul, dezvoltarea inteligenței emoționale și activitățile de team building contribuie la îmbunătățirea climatului psihologic și a eficienței generale.

Strategii și măsuri de reacție la conflicte

1. Abordări în gestiunea conflictelor

Conflictele sunt o parte inevitabilă a oricărei organizații, inclusiv în mediul medical. Înțelegerea tipurilor și nivelurilor acestora permite o gestionare eficientă, reducând impactul negativ asupra atmosferei de lucru și a calității serviciilor. Gestionarea conflictelor intragrup și intergrup presupune abordări adaptate, incluzând medierea, negocierile și proiectele comune.

Conflictele intragrup apar în cadrul unui singur grup sau departament, fiind cauzate de diferențe de opinii, valori sau obiective personale. Aceste conflicte pot fi constructive, stimulând inovația și îmbunătățirea proceselor, sau distructive, deteriorând relațiile și eficiența. Abordările de gestionare includ medierea, care facilitează soluționarea amiabilă, și negocierile, care consolidează relațiile în grup. Trainingurile de comunicare sunt, de asemenea, esențiale pentru prevenirea escaladării conflictelor [25].

Conflictele intergrup apar între grupuri sau departamente și sunt cauzate de competiția pentru resurse, obiective diferite sau lipsa de coordonare. Proiectele comune și formarea echipelor intergrup contribuie la îmbunătățirea interacțiunilor și reducerea conflictualității. Participarea activă a conducerii este esențială pentru soluționarea rapidă a conflictelor și prevenirea escaladării acestora [23].

Nivelurile de intensitate ale conflictelor variază de la scăzut, mediu până la ridicat. Conflictele de nivel scăzut, cauzate de neînțelegeri minore, pot fi rezolvate prin comunicare deschisă și suportul conducerii [12]. Cele de nivel mediu necesită intervenția conducerii sau a mediatorilor externi [4], în timp ce conflictele de nivel ridicat, care afectează grav activitatea, pot necesita arbitraj și proceduri formale de soluționare [13].

Astfel, gestionarea conflictelor în instituțiile medicale depinde de natura și nivelul acestora. Aplicarea strategiilor adecvate, de la comunicare deschisă și mediere, până la proceduri formale și arbitraj, asigură un mediu de lucru mai armonios și eficient.

2. Recomandări practice pentru reacția la conflicte

Gestionarea eficientă a conflictelor în instituțiile medicale necesită nu doar cunoștințe teoretice, ci și măsuri practice concrete pentru rezolvarea acestora. Recomandările practice ajută la crearea unui mediu de lucru armonios și productiv.

Primul pas în gestionarea unui conflict este evaluarea acestuia. Este esențial să se înțeleagă natura conflictului, participanții implicați și gradul de severitate. O evaluare corectă permite alegerea celei mai adecvate metode de soluționare. Metodele de evaluare includ observarea comportamentului, interviurile cu angajații și sondajele anonime, pentru a obține o imagine completă a situației [18].

După evaluare, este necesară alegerea metodei de rezolvare. Printre metodele principale se numără medierea, negocierile și arbitrajul. Medierea implică o terță parte neutră, eficientă în conflictele intragrup și intergrup [4]. Negocierile sunt utile în conflictele de nivel scăzut și mediu, în timp ce arbitrajul se aplică în cazurile grave, necesitând o decizie obligatorie [7].

Implementarea metodei alese trebuie să fie transparentă și bine pregătită. Acest pas include pregătirea mediatorului sau arbitrului, crearea unui cadru adecvat pentru discuții și respectarea procedurilor stabilite [13].

După rezolvarea conflictului, este crucială monitorizarea și evaluarea rezultatelor. Aceasta asigură că soluțiile adoptate sunt eficiente. Metodele de monitorizare includ feedback-ul de la participanți,

observarea comportamentului post-conflict și sondaje pentru a evalua satisfacția generală și climatul psihologic [26].

Aplicarea acestor recomandări practice contribuie la îmbunătățirea relațiilor între angajați și la creșterea calității serviciilor medicale, asigurând un mediu de lucru armonios și productiv.

Studiul conflictualității în mediul medical

Studierea conflictualității în colectivul medical permite o înțelegere mai profundă a specificului problemelor curente și elaborarea strategiilor corespunzătoare pentru rezolvarea acestora. Analiza rezultatelor autoevaluării conflictualității personale folosind chestionarul lui V. F. Riahovski „Autoevaluarea conflictualității” ilustrează necesitatea unei astfel de abordări.

Analiza arată că 6,8% dintre angajați se consideră neconflictuali, ceea ce indică existența unui grup de lucrători care contribuie la menținerea unui mediu de lucru armonios. Aproape jumătate dintre angajați (44%) sunt înclinați să mențină o atmosferă de lucru calmă, ceea ce confirmă importanța unui mediu social de susținere în colective, unde angajații demonstrează empatie și sunt predispuși la rezolvarea constructivă a neînțelegerilor. Acest lucru este în concordanță cu abordările teoretice care afirmă că un nivel ridicat de stabilitate emoțională și toleranță contribuie la reducerea probabilității apariției conflictelor. Conflictualitatea slab exprimată la 44% dintre angajați indică necesitatea creării unor mecanisme pentru discutarea problemelor și neînțelegerilor, ceea ce este confirmat de teoria necesității unei comunicări deschise și oneste pentru prevenirea escaladării conflictelor. Un mic procent de angajați (4,4%) sunt predispuși la conflicte frecvente, ilustrând poziția teoretică conform căreia o conflictualitate personală ridicată poate crea tensiuni în colectiv și deteriora climatul moral. Aceste rezultate subliniază că marea majoritate a colectivului este înclinată să mențină o atmosferă de lucru calmă, însă există zone potențiale de tensiune care necesită atenție. Prin urmare, este importantă dezvoltarea și implementarea unor strategii de gestionare a conflictelor, axate pe dezvoltarea inteligenței emoționale, instruirea în metodele de rezolvare a conflictelor și crearea unui mediu de lucru suportiv.

Aspectele etico-juridice ale conflictelor și consecințele acestora

Conflictele din colectivele medicale sunt inevitabile, având în vedere natura complexă și stresantă a muncii. Aceste conflicte pot avea consecințe etico-juridice majore, afectând atât calitatea îngrijirii medicale, cât și drepturile pacienților.

Etica profesională impune respectarea unor standarde înalte, cum ar fi respectul față de colegi și pacienți, cooperarea și responsabilitatea. Conflictele care încalcă aceste principii pot diminua încrederea în personalul medical și în instituții. De exemplu, nerespectarea principiului respectului afectează colaborarea și calitatea îngrijirii [3].

De asemenea, conflictele pot încălca principiul echității atunci când resursele și responsabilitățile sunt distribuite inechitabil. Conflictele constante limitează și aplicarea principiului beneficiului, reducând eficiența acțiunilor orientate spre binele pacientului.

Din punct de vedere juridic, conflictele pot genera încălcări ale actelor normative și ale drepturilor pacienților, precum întârzieri în tratament, erori medicale sau nerespectarea confidențialității [5].

De asemenea, conflictele pot duce la încălcarea legislației muncii, când acestea contribuie la condiții de muncă inechitabile sau dispute juridice. Lucrătorii medicali și instituțiile sunt responsabili pentru erorile cauzate de conflicte, precum erori în prescrierea tratamentului sau omisiuni în diagnostic [10]. Conflictele pot reduce satisfacția pacienților și pot afecta reputația instituțiilor medicale, ducând la procese în instanța de judecată și sancțiuni [28].

Conflictele repetate contribuie la stres și burnout în rândul lucrătorilor medicali, crescând riscul de erori și diminuând capacitatea acestora de a oferi îngrijire de calitate. Erorile medicale pot agrava conflictele interne, amplificându-le și subminând eficiența generală a echipei și instituției.

Pentru a atenua impactul negativ al conflictelor, este necesară dezvoltarea abilităților de comunicare și aplicarea practicilor de mediere, care facilitează rezolvarea acestora prin implicarea unor intermediari neutri. De asemenea, condițiile de muncă favorabile, inclusiv distribuirea echitabilă a sarcinilor și recompensele adecvate, reduc riscul apariției conflictelor. Formarea unei culturi bazate pe colaborare și sprijin în colectiv contribuie semnificativ la îmbunătățirea interacțiunilor și a calității îngrijirii [21].

Astfel, conflictele din colectivele medicale au consecințe etico-juridice semnificative, influențând calitatea îngrijirii, drepturile pacienților și răspunderea juridică. Gestionarea eficientă a conflictelor, bazată pe comunicare, mediere și condiții de muncă adecvate, este esențială pentru respectarea normelor etice și juridice și pentru menținerea unui mediu de lucru armonios.

Măsuri de prevenție și metode de rezolvare a conflictelor

Prevenirea și gestionarea conflictelor în instituțiile medicale sunt esențiale pentru asigurarea

unui mediu de lucru armonios și a calității serviciilor. Printre principalele măsuri de prevenție se numără formarea abilităților, comunicarea deschisă, sprijinul conducerii și formalizarea proceselor.

O măsură importantă este instruirea în gestionarea conflictelor și dezvoltarea inteligenței emoționale, care presupune înțelegerea și gestionarea emoțiilor proprii și ale celorlalți. Cursurile regulate ajută angajații să dobândească competențe precum medierea și ascultarea activă. Studiile indică faptul că angajații cu un nivel ridicat de inteligență emoțională colaborează mai eficient și au mai puține conflicte.

Comunicarea deschisă este esențială pentru prevenirea conflictelor. Întâlnirile de echipă și cutiile anonime de sugestii permit exprimarea liberă a opiniilor și rezolvarea problemelor înainte de escaladarea acestora, contribuind la o atmosferă de încredere.

Conducerea joacă un rol esențial în menținerea armoniei la locul de muncă. Liderii instruiți în gestionarea conflictelor și ascultarea activă pot aborda eficient tensiunile. Politica de „uși deschise” facilitează comunicarea deschisă cu superiorii, sprijinind un climat de încredere. De asemenea, formalizarea proceselor prin proceduri clare asigură o gestionare sistematică a conflictelor, iar implicarea unor specialiști poate aduce soluții obiective în situații critice.

Metodele de rezolvare a conflictelor includ medierea, negocierile, ascultarea activă, arbitrajul și trainingurile de gestionare. Medierea, cu un mediator neutru, ajută la concentrarea pe interese comune și găsirea soluțiilor constructive. Negocierile contribuie la încredere și cooperare, iar ascultarea activă facilitează comunicarea și soluționarea rapidă a conflictelor. Arbitrajul, aplicat în cazuri complexe, implică decizii finale luate de o terță parte, eficientizând timpul și costurile.

Trainingurile de gestionare dezvoltă competențe esențiale și reduc frecvența tensiunilor. Conflictele din mediul medical apar adesea din cauza divergențelor profesionale și a lipsei de comunicare, afectând calitatea îngrijirii și moralul angajaților. O cultură bazată pe respect, proceduri clare și sprijin pentru sănătatea mintală sunt esențiale. Întâlnirile regulate și feedback-ul constant facilitează soluționarea rapidă a problemelor, protejând drepturile angajaților și consolidând încrederea în colectiv.

Concluzii.

Studiul conflictelor în colectivele medicale a arătat că acestea pot influența semnificativ calitatea îngrijirii medicale și eficiența echipei. Principalele cauze ale conflictelor includ lipsa de comunicare, stresul, resursele limitate și diferențele

de personalitate. Gestionarea eficientă a conflictelor necesită dezvoltarea abilităților de comunicare, promovarea unei culturi a colaborării, implementarea unor proceduri transparente și oferirea sprijinului psihologic. Astfel de măsuri contribuie la îmbunătățirea interacțiunii dintre angajați, la creșterea calității serviciilor și la crearea unei atmosfere de lucru favorabile.

Bibliografie.

1. Andreev, V. I. *Conflictology: The Art of Dispute, Negotiation, and Conflict Resolution*. Moscow: Narodnoe Obrazovanie, 1995.
2. Antsupov, A. Ya., Shipilov, A. I. *Structure of Conflict. Conflictology*. Moscow: UNITY, 1999.
3. Beauchamp, T. L., Childress, J. F. *Principles of Biomedical Ethics*. Oxford UP, 2001.
4. Bercovitch, J., Houston, A. The Study of International Mediation: Theoretical Issues and Empirical Evidence. In *Resolving International Conflicts: The Theory and Practice of Mediation*, edited by J. Bercovitch, Lynne Rienner Publishers, 1996.
5. Brennan, T. A., Leape, L. L., Laird, et al. *Incidence of Adverse Events and Negligence in Hospitalized Patients: Results of the Harvard Medical Practice Study I*. New England Journal of Medicine, vol. 324, no. 6, 2004, pp. 370-376.
6. Dmitriev, A. V. *Conflictology: Textbook*. Moscow: Gardariki, 2001.
7. Fisher, R., Ury, W., and Patton, B. *Getting to Yes: Negotiating Agreement Without Giving In*. Penguin Books, 1991.
8. Goleman, D. *Working with Emotional Intelligence*. Bantam Books, 1998.
9. Grishina, N. V. *Psychology of Conflict: Textbook*. St. Petersburg: Piter, 2000.
10. Institute of Medicine (IOM). *To Err is Human: Building a Safer Health System*. National Academies Press, 2000.
11. Jehn, K. A. A Multimethod Examination of the Benefits and Detriments of Intragroup Conflict. *Administrative Science Quarterly*, vol. 40, no. 2, 1995, pp. 256-282.
12. Johnson, D. W. *Reaching Out: Interpersonal Effectiveness and Self-Actualization*. Allyn & Bacon, 2012.
13. Katz, N., Flynn, L. *Understanding Conflict Management Systems and Strategies in the Workplace: A Pilot Study*. *Conflict Resolution Quarterly*, vol. 31, no. 1, 2013, pp. 65-85.
14. Khasan, B. I., Sergomanov, P. A. *Conflict Resolution and Negotiation: Textbook*. Krasnoyarsk-Moscow, 2001.
15. Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P., Zimmerman, J. E. An Evaluation of Outcome from Intensive Care in Major Medical Centers. *Journal of General Internal Medicine*, vol. 1, no. 5, 1986, pp. 359-367.
16. Kozyrev, G. I. *Introduction to Conflictology: Textbook*. Moscow: Vlastos, 2000.
17. Leonard, M., Graham, S., Bonacum, D. *The Human Factor: The Critical Importance of Effective Teamwork and Communication in Providing Safe Care*. *Quality and Safety in Health Care*, vol. 13, suppl. 1, 2004, pp. i85-i90.
18. Pruitt, D. G., Rubin, J. Z. *Social Conflict: Escalation, Stalemate, and Settlement*. Random House, 1986.
19. Rondeau, K. V., Wagar, T. H. *Reducing the Hospital Workforce: What Is the Role of Human Resources Management Practices?* *Hospital Topics*, vol. 80, no. 1, 2002, pp. 12-20.
20. Rosenstein, A. H., O'Daniel, M. *Disruptive Behavior and Clinical Outcomes: Perceptions of Nurses and Physicians*. *American Journal of Nursing*, vol. 105, no. 1, 2005, pp. 54-64.
21. Schein, E. H. *Organizational Culture and Leadership*. John Wiley & Sons, 2010.
22. Shanafelt, T. D., Balch, C. M., Bechamps, G., et al. *Burnout and Career Satisfaction among American Surgeons*. *Annals of Surgery*, vol. 250, no. 3, 2009, pp. 463-471.
23. Sherif, M. *Group Conflict and Co-operation: Their Social Psychology*. Routledge & Kegan Paul, 1966.
24. Skvortsov, M. M. *Methods of Conflict Resolution: Textbook*. Moscow: Vlastos, 1986.
25. Smith, M. *The Importance of Training in Conflict Resolution*. *Journal of Conflict Management*, vol. 3, no. 2, 2015, pp. 45-58.
26. Thomas, K. W. *Conflict and Negotiation Processes in Organizations*. In *Handbook of Industrial and Organizational Psychology*, edited by M. D. Dunnette and L. M. Hough, vol. 3, Consulting Psychologists Press, 1992, pp. 651-717.
27. Wallace, J. E., Lemaire, J. B., Ghali, W. A. *Physician Wellness: A Missing Quality Indicator*. *The Lancet*, vol. 374, no. 9702, 2009, pp. 1714-1721.
28. World Health Organization (WHO). *Patient Safety: Rapid Assessment Methods for Improving Patient Safety in Health Facilities*. WHO Press, 2005.

CZU: 614.2:614.8:338.46:349.3:327(478)

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.34>

STANDARD DE MANAGEMENT AL RISCURILOR ÎN MEDICINĂ: IMPORTANȚA EXPERIENȚEI UNIUNII EUROPENE ȘI A STATELOR UNITE ALE AMERICII PENTRU REPUBLICA MOLDOVA

¹ Mihaela MANEA, m. m. s. p.,² Constantin PISARENCO, dr. în drept, conf. univ.,¹ Serghei PISARENCO, dr. hab. în șt. med. conf. univ.,¹ IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldova² Universitatea Liberă Internațională din Moldova, Chișinău, Republica Moldovae-mail: mihaelamanea76@gmail.com

Rezumat.

Articolul abordează un subiect de importanță majoră în contextul sănătății publice. Autorii evidențiază rolul al managementului riscurilor în domeniul medical, punând accent pe implementarea standardelor europene și americane în Republica Moldova. Studiul subliniază necesitatea adoptării unor strategii integrate de gestionare a riscurilor, bazate pe experiența țărilor dezvoltate. Implementarea evidenței electronice a datelor medicale, crearea unui cadru legislativ și formarea personalului medical sunt identificate drept priorități pentru modernizarea sistemului de sănătate din Republica Moldova. Concluziile studiului arată că adaptarea acestor practici va contribui la îmbunătățirea siguranței pacienților și la reducerea erorilor medicale în țară.

Cuvinte cheie: standarde, managementul riscurilor, siguranța pacienților, Uniunea Europeană, Statele Unite ale Americii, sistemul de sănătate, Republica Moldova.

Summary. Risk Management Standards in Medicine: The Importance of the Experience of the European Union and the United States for the Republic of Moldova.

The article addresses a crucial topic in the context of public health. The authors emphasize the critical role of risk management in the medical field, highlighting the importance of implementing European and American standards in the Republic of Moldova. The study underscores the need to adopt integrated risk management strategies, drawing on the experience of developed countries. The implementation of electronic health record, the creation of a legal framework, and the training of medical staff are identified as priorities for modernizing Moldova's healthcare system. The conclusions of the study show that adapting these practices will contribute to improving patient safety and reducing medical errors in the country.

Keywords: standards, risk management, patient safety, European Union, United States, healthcare system, Republic of Moldova.

Резюме. Стандарты управления рисками в медицине: важность опыта Европейского Союза и Соединенных Штатов Америки для Республики Молдова.

Статья посвящена важнейшей теме в сфере общественного здравоохранения. Авторы подчеркивают решающую роль управления рисками в медицинской практике, акцентируя внимание на необходимость внедрения стандартов ЕС и США в Республике Молдова. В исследовании подчеркивается важность разработки интегрированных стратегий управления рисками на основе опыта развитых стран. Приоритетными задачами для модернизации системы здравоохранения Молдовы определены внедрение электронных медицинских записей, создание законодательной базы и обучение медицинского персонала. Выводы исследования показывают, что адаптация этих практик позволит улучшить безопасность пациентов и снизить количество медицинских ошибок в стране.

Ключевые слова: стандарты, управление рисками, безопасность пациентов, Европейский Союз, Соединенные Штаты Америки, система здравоохранения, Республика Молдова.

Introducere.

Managementul riscurilor în sănătate este un component critic al practicii medicale moderne. În ultimele decenii, s-a acordat o atenție deosebită siguranței pacienților, având în vedere faptul că erorile medicale sunt recunoscute ca una dintre

principalele cauze de mortalitate și invaliditate la nivel global. Într-un raport al Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) se subliniază că erorile medicale în sistemul de sănătate pot avea consecințe grave atât pentru pacienți, cât și pentru sistemul de sănătate în ansamblu, inclusiv creșterea costurilor

pentru sănătate și pierderea încrederii în instituțiile medicale [18]. În contextul complexității în creștere a tehnologiilor medicale, al numărului tot mai mare de intervenții chirurgicale și al utilizării terapiilor de înaltă intensitate, riscurile devin din ce în ce mai diversificate și dificil de gestionat. În acest context, statele membre ale Uniunii Europene (UE) și Statele Unite ale Americii (SUA) dezvoltă și implementează activ standarde menite să minimizeze aceste riscuri și să îmbunătățească calitatea îngrijirilor medicale.

În UE, managementul riscurilor se concentrează pe standardizarea proceselor medicale și implementarea unor mecanisme transfrontaliere de schimb de date medicale, care permit țărilor membre să coordoneze eforturile de gestionare a riscurilor. SUA, unde sistemul de sănătate are un context organizațional diferit, managementul riscurilor este strâns legat de sistemul juridic și de mecanismele de asigurare, care stimulează instituțiile medicale să adopte standarde înalte de siguranță a pacienților și să minimizeze erorile. În aceste condiții, studiul experienței sistemelor de sănătate din țările dezvoltate, care au realizat progrese semnificative în managementul riscurilor prin adoptarea de practici avansate în domeniul siguranței pacienților, responsabilității juridice și digitalizării datelor medicale, devine esențial pentru Republica Moldova, care își propune să îmbunătățească sistemul său de sănătate și să se integreze în comunitatea medicală internațională.

Scopul cercetării este de a realiza o analiză aprofundată a sistemelor de management al riscurilor medicale în UE și SUA, precum și de a evalua aplicabilitatea acestora în contextul sistemului de sănătate al Republicii Moldova. Cercetarea vizează, de asemenea, elaborarea unei strategii care să includă implementarea tehnologiilor digitale, creșterea nivelului de siguranță a pacienților și dezvoltarea cadrului juridic.

Material și metode.

În acest studiu au fost utilizate publicații științifice actuale și acte juridice, selectate din baze de date de renume, precum PubMed, Google Scholar, JSTOR etc. Materialul studiului a inclus cercetări pe tema managementului riscurilor medicale, standardizarea abordărilor în ceea ce privește siguranța pacienților, precum și aspectele normative din diferite țări. Metodele principale au inclus analiza de conținut a publicațiilor științifice pentru a identifica tendințele și problemele cheie în domeniul managementului riscurilor, precum și metoda comparativă-juridică pentru a compara abordările privind siguranța pacienților în diferite țări. Experiența proprie a autorilor a fost de asemenea luată în considerare, completând analiza teoretică cu aspecte practice.

Rezultate și discuții

Experiența de management al riscurilor în UE și SUA

Experiența internațională în domeniul managementului riscurilor medicale reprezintă o resursă importantă pentru țările care doresc să își reformeze și modernizeze sistemele de sănătate. Pentru Republica Moldova, importanța experienței statelor membre ale UE și SUA este deosebit de relevantă în contextul transformării sistemului de sănătate și al aspirațiilor de integrare în standardele medicale globale. Problemele cu care se confruntă Moldova, precum resursele limitate, digitalizarea insuficientă, protecția juridică inadecvată a pacienților și fragmentarea sistemului de sănătate, fac ca studiul practicilor avansate să fie un pas critic pentru îmbunătățirea managementului riscurilor.

În țările din Uniunea Europeană, standardizarea managementului riscurilor joacă un rol central în asigurarea siguranței pacienților și îmbunătățirea coordonării între instituții. Programele de schimb de date medicale, cum ar fi eHealth Digital Service Infrastructure (eHDSI), permit instituțiilor medicale din diferite țări ale UE să partajeze informații actuale despre pacienți, reducând semnificativ riscul erorilor cauzate de lipsa sau inexactitatea informațiilor. În același timp, agenții precum Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) și Centrul European de Prevenire și Control al Bolilor (ECDC) stabilesc standarde de siguranță care reglementează utilizarea medicamentelor și prevenirea infecțiilor, ceea ce constituie un element esențial în managementul riscurilor din UE [8].

Pe de altă parte, Statele Unite ale Americii utilizează în mod activ sistemele juridice și de asigurare pentru a stimula gestionarea riscurilor. Nivelul ridicat de procese în domeniul responsabilității medicale determină instituțiile medicale să acorde o atenție sporită prevenirii erorilor și siguranței pacienților. Acest lucru duce la dezvoltarea unor standarde înalte de gestionare a riscurilor, inclusiv prin digitalizarea proceselor și utilizarea evidenței electronice a documentației medicale (EEDM). O astfel de experiență poate fi utilă pentru Moldova, unde dezvoltarea bazei juridice și implementarea soluțiilor digitale se află într-un stadiu incipient.

Deși sistemele de sănătate din UE și SUA diferă semnificativ în ceea ce privește structura și organizarea lor, abordările lor în managementul riscurilor medicale prezintă atât similitudini, cât și diferențe. Ambele regiuni implementează activ standarde de siguranță menite să reducă erorile medicale, să îmbunătățească calitatea îngrijirilor și să protejeze pacienții. Totuși, diferențele se datorează contextului cultural, juridic

și economic în care funcționează aceste sisteme de sănătate.

Una dintre similitudinile-cheie este accentul pus pe standardizarea proceselor medicale. Atât în UE, cât și în SUA sunt utilizate liste de verificare pentru intervenții chirurgicale, standarde de siguranță pentru prescrierea medicamentelor și protocoale de control al infecțiilor. De exemplu, în ambele regiuni sunt utilizate recomandările OMS pentru implementarea listelor de verificare chirurgicale, care au redus semnificativ numărul erorilor chirurgicale și al complicațiilor [17]. De asemenea, un element comun important este utilizarea sistemelor de raportare a evenimentelor adverse, care contribuie la identificarea riscurilor și la îmbunătățirea proceselor pe baza analizei erorilor.

Cu toate acestea, abordările de gestionare a riscurilor în UE și SUA diferă în câteva aspecte-cheie. De exemplu, răspunderea juridică și asigurarea joacă un rol decisiv în managementul riscurilor în SUA. Nivelul ridicat al proceselor judiciare și sistemul dezvoltat de asigurare de răspundere profesională (malpractice insurance) creează stimulente puternice pentru instituțiile medicale să minimizeze riscurile, să prevină erorile și să respecte standarde înalte de siguranță. În Uniunea Europeană, accentul se pune pe armonizarea standardelor între țări și protecția pacienților la nivel legislativ [7].

Digitalizarea și gestionarea datelor reprezintă o altă diferență majoră între abordările din SUA și UE. Ambele regiuni implementează EEDM și alte soluții digitale pentru îmbunătățirea managementului riscurilor medicale. Cu toate acestea, în SUA, procesul de digitalizare a sănătății a avansat semnificativ: sistemele de fișe medicale electronice sunt larg răspândite și utilizate pentru a spori acuratețea diagnosticelor, a îmbunătăți calitatea tratamentului și a accelera transferul de date între instituții. În UE, procesul de digitalizare este mai lent din cauza fragmentării sistemelor naționale de sănătate, ceea ce face ca implementarea soluțiilor comune să fie mai dificilă. Cu toate acestea, UE intensifică eforturile de digitalizare, în special în cadrul cooperării transfrontaliere [5].

Cooperarea transfrontalieră joacă un rol important în UE, unde o atenție considerabilă este acordată coordonării între țări și schimbului de informații medicale. În contextul liberei circulații a cetățenilor între statele membre ale UE, sisteme precum eHealth asigură schimbul sigur de date despre pacienți între instituțiile medicale din diferite țări. Acest lucru permite îmbunătățirea tratamentului pacienților care primesc îngrijiri medicale în afara țării lor. În SUA, astfel de aspecte transfrontaliere sunt mai

puțin relevante, deoarece sistemul de sănătate este concentrat la nivel național.

Eficiența strategiilor de management al riscurilor în UE și SUA este evaluată pe baza unor indicatori-cheie, cum ar fi reducerea numărului de erori medicale, îmbunătățirea calității tratamentului și scăderea numărului de procese judiciare. Ambele sisteme au înregistrat progrese semnificative în aceste domenii, dar fiecare are puncte forte și slabe.

În SUA, datorită nivelului ridicat de răspundere juridică și sistemului de asigurare, instituțiile medicale sunt obligate să acorde mai multă atenție siguranței pacienților. Acest lucru a dus la implementarea unor standarde ridicate de management al riscurilor, în special în ceea ce privește erorile clinice și protecția datelor pacienților. Cu toate acestea, una dintre probleme este costul ridicat al asigurărilor medicale, care crește cheltuielile pentru sănătate și limitează accesul la îngrijiri medicale pentru o parte din populație [12].

În UE, strategia de management al riscurilor este concentrată pe armonizarea standardelor între țări și asigurarea unui acces egal la îngrijiri medicale. Implementarea sistemelor de raportare a erorilor medicale a permis reducerea numărului de erori și îmbunătățirea calității serviciilor medicale [13]. Totuși, problemele legate de fragmentarea sistemelor de sănătate între țările membre și diferențele în nivelurile de digitalizare îngreunează implementarea unor standarde comune de management al riscurilor.

Sistemul de management al riscurilor medicale din SUA prezintă o serie de avantaje, inclusiv protecția juridică strictă a pacienților și un sistem de asigurare bine dezvoltat. Acest lucru creează stimulente pentru instituțiile medicale să îmbunătățească constant standardele de siguranță și să minimizeze riscurile. Totuși, costul ridicat al serviciilor medicale și accesul limitat la îngrijiri pentru cetățenii cu venituri mici reprezintă dezavantaje majore [2].

În Uniunea Europeană, punctele forte ale sistemului de management al riscurilor includ o distribuție mai uniformă a standardelor între țări și accentul pus pe siguranța colectivă, mai degrabă decât pe răspunderea juridică individuală. Armonizarea standardelor, implementarea sistemelor de schimb transfrontalier de informații medicale și standardele ridicate de protecție a datelor contribuie la o abordare mai cuprinzătoare a managementului riscurilor [5]. Cu toate acestea, fragmentarea sistemelor de sănătate în diferite țări și nivelurile diferite de digitalizare îngreunează implementarea unor soluții unitare pentru toate statele membre [9].

Astfel, studiul experienței UE și SUA permite Moldovei nu doar să preia practici avansate, ci și

să le adapteze la contextul național, ținând cont de particularitățile locale și barierele existente. Experiența internațională poate constitui baza pentru elaborarea unei strategii de management al riscurilor, orientată spre creșterea siguranței pacienților, reducerea erorilor medicale și îmbunătățirea calității îngrijirilor medicale.

Aplicabilitatea experienței UE și SUA în managementul riscurilor pentru Republica Moldova

Sistemul de sănătate al Republicii Moldova se confruntă cu o serie de probleme care afectează eficiența managementului riscurilor medicale. În ultimele decenii, țara a făcut eforturi semnificative pentru a-și reforma sistemul de sănătate, dar multe aspecte rămân subdezvoltate. Una dintre problemele-cheie este lipsa unui sistem unificat de management al riscurilor medicale, ceea ce îngreunează identificarea, analiza și prevenirea eficientă a erorilor medicale. În special, Moldova se confruntă cu resurse limitate, ceea ce afectează calitatea îngrijirilor medicale, în special în zonele rurale, unde accesul la instituțiile medicale este limitat [15].

O altă problemă semnificativă este nivelul scăzut de digitalizare a sistemului medical. Spre deosebire de țările UE și SUA, unde EEDM și sistemele de raportare a evenimentelor adverse sunt utilizate pe scară largă, aceste soluții sunt slab dezvoltate în Moldova. Implementarea unor astfel de sisteme necesită investiții semnificative în tehnologie, formarea personalului și dezvoltarea unui cadru normativ. În plus, lipsa unui sistem de raportare și monitorizare a erorilor îngreunează analiza riscurilor clinice și elaborarea măsurilor pentru minimizarea acestora.

În final, Moldova se confruntă cu o protecție juridică insuficientă a pacienților. Lipsa unor mecanisme fiabile de despăgubire pentru erori medicale și practica judiciară limitată îngreunează apărarea drepturilor pacienților. Acest lucru necesită dezvoltarea unui cadru juridic cuprinzător, care să includă elemente de management al riscurilor, similare celor utilizate în UE și SUA.

Experiența statelor membre ale UE și SUA în gestionarea riscurilor medicale poate fi folosită în Republica Moldova pentru a îmbunătăți sistemul de sănătate. În primul rând, Moldova poate beneficia de armonizarea standardelor naționale cu cele europene și de implementarea sistemelor de cooperare transfrontalieră. Având în vedere apropierea geografică de țările UE, Moldova ar putea stabili un schimb de informații medicale cu țările vecine prin intermediul unor sisteme similare cu eHealth, ceea ce ar îmbunătăți coordonarea tratamentului pacienților în străinătate [5].

Un alt element-cheie care poate fi adaptat este reprezentat de standardele de siguranță a pacienților, dezvoltate de The Joint Commission în SUA. Implementarea obiectivelor naționale de siguranță a pacienților (National Patient Safety Goals, NPSGs) în instituțiile medicale din Moldova ar reduce numărul de erori medicale și ar îmbunătăți calitatea îngrijirilor medicale.

Digitalizarea sănătății reprezintă, de asemenea, o direcție importantă. Implementarea EEDM așa cum este făcut în SUA, ar îmbunătăți coordonarea între instituțiile medicale și ar reduce numărul de erori cauzate de date incomplete sau învechite despre pacienți. Pentru aceasta, Moldova poate beneficia de experiența țărilor UE și SUA în dezvoltarea sistemelor informaționale și implementarea standardelor de securitate cibernetică, protejând astfel datele pacienților de scurgeri și atacuri cibernetice.

În ciuda avantajelor evidente ale implementării standardelor internaționale, Moldova se confruntă cu o serie de bariere care pot încetini acest proces. În primul rând, implementarea standardelor de siguranță necesită resurse financiare semnificative, care, în condițiile unui buget limitat, pot fi greu de accesat. În statele membre UE și SUA, sistemele de management al riscurilor sunt susținute de o infrastructură puternică, pentru implementarea EEDM este necesară o finanțare substanțială pentru achiziționarea echipamentului, formarea personalului și dezvoltarea cadrului normativ.

În al doilea rând, deficitul de personal în sistemul de sănătate al Republicii Moldova reprezintă un obstacol major pentru implementarea noilor standarde. Deficitul specialiștilor calificați, în special în zonele rurale, creează dificultăți în realizarea unor programe eficiente de management al riscurilor. Pentru a rezolva această problemă, Moldova trebuie să se concentreze pe dezvoltarea programelor de instruire a personalului medical și atragerea cadrelor calificate în sectorul medical.

În cele din urmă, un alt obstacol este lipsa unei coordonări eficiente între diferitele niveluri ale sistemului de sănătate și integrarea slabă a instituțiilor medicale. Pentru un management eficient al riscurilor, este esențial să se stabilească o colaborare între structurile guvernamentale, spitale și sectorul privat. Acest lucru va necesita elaborarea unei strategii naționale de management al riscurilor, care să includă standarde de siguranță, norme juridice și soluții digitale.

Recomandări pentru îmbunătățirea managementului riscurilor medicale în Republica Moldova

Pentru ca Republica Moldova să poată implementa eficient standardele internaționale de management al riscurilor medicale, este necesar să se adapteze elementele cheie ale sistemelor aplicate în UE și SUA la condițiile locale. În primul rând, este important să se concentreze pe dezvoltarea standardelor naționale de siguranță a pacienților, axate pe prevenirea erorilor medicale. Exemplele din SUA și UE arată că implementarea unor astfel de standarde, precum listele de verificare pentru intervențiile chirurgicale și sistemele de raportare a erorilor medicale, contribuie la reducerea semnificativă a numărului de rezultate nefavorabile [17].

Unul dintre primii pași pentru Moldova ar trebui să fie crearea unui sistem funcțional de identificare și analiză a riscurilor, care să permită identificarea și evaluarea potențialelor amenințări pentru pacienți la toate nivelurile de asistență medicală. În acest sens, pot fi adaptate abordările utilizate în SUA, unde un rol important îl joacă organizațiile independente, precum The Joint Commission, care stabilesc standarde de siguranță și monitorizează respectarea acestora.

Un pas important în dezvoltarea sistemului de sănătate al Republicii Moldova și în alinierea acestuia la standardele internaționale ale UE este instituirea, în 2024, a Consiliului Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate (CNEAS). Această instituție publică, creată de Ministerul Sănătății, va realiza evaluarea și acreditarea instituțiilor medicale pentru a îmbunătăți calitatea serviciilor oferite. Proiectul vizează rezolvarea problemelor apărute după reforma din 2017, când Consiliul a devenit parte a Agenției Naționale de Sănătate Publică (ANSP). Formarea CNEAS va întări procesele de evaluare și acreditare, permițând o analiză mai eficientă a capacităților funcționale, organizaționale și administrative ale instituțiilor medicale [11]. Acest lucru va contribui la îmbunătățirea calității serviciilor medicale și la asigurarea siguranței pacienților [3].

Mai mult, un aspect important este elaborarea unui cadru normativ care să reglementeze răspunderea medicală și protecția drepturilor pacienților. În UE funcționează un sistem de protecție juridică bazat pe directive și regulamente, care asigură securitatea datelor personale ale pacienților. Moldova ar trebui să dezvolte un sistem de reglementare similar, care să protejeze datele pacienților și să asigure responsabilitatea juridică a instituțiilor medicale pentru încălcări.

Autoritățile de stat joacă un rol esențial în formularea politicii de management al riscurilor

medicale și în crearea condițiilor necesare pentru implementarea standardelor internaționale. Una dintre primele sarcini ale statului ar trebui să fie crearea unei strategii naționale de management al riscurilor medicale, care să includă elemente de digitalizare, răspundere juridică și standarde de siguranță a pacienților. Această strategie ar trebui să prevadă dezvoltarea unui sistem de monitorizare și raportare a erorilor medicale, care să permită colectarea și analizarea datelor pentru îmbunătățirea practicilor de management al riscurilor.

În plus, statul trebuie să joace un rol activ în asigurarea finanțării și sprijinului pentru programele de formare a personalului medical. Este important să se creeze mecanisme pentru perfecționarea medicilor, asistentelor și a altor lucrători medicali în domeniul managementului riscurilor, pentru a minimiza factorul uman și a preveni erorile cauzate de pregătirea insuficientă. Astfel de programe pot fi organizate pe baza colaborării cu parteneri și instituții internaționale, inclusiv Agenția Europeană pentru Securitate și Sănătate în Muncă (European Agency for Safety and Health at Work, EU-OSHA) și The Joint Commission.

Instituțiile medicale ar trebui, de asemenea, să joace un rol activ în managementul riscurilor, implementând sisteme interne de control al calității și proceduri de siguranță. De exemplu, implementarea sistemelor de audit intern și a verificărilor regulate privind respectarea standardelor de siguranță va permite instituțiilor să identifice și să elimine la timp deficiențele din organizarea asistenței medicale. Este, de asemenea, important să se implementeze sisteme de feedback de la pacienți, care să ajute la obținerea de informații despre calitatea serviciilor oferite și la identificarea riscurilor potențiale.

Digitalizarea este un instrument important pentru îmbunătățirea managementului riscurilor medicale în Moldova. După cum arată experiența internațională, implementarea EEDM și a sistemelor de schimb de date poate reduce semnificativ numărul de erori cauzate de informații incomplete sau învechite despre pacienți. În SUA, astfel de sisteme și-au dovedit deja eficiența, îmbunătățind coordonarea între instituțiile medicale și oferind acces medicilor la informații actualizate despre pacienți în timp real [14].

Pentru Moldova, implementarea EEDM ar putea fi un pas semnificativ înainte. Este important să se creeze un sistem național care să acopere toate nivelurile de asistență medicală, de la îngrijirea primară până la clinici specializate. Acest lucru va permite asigurarea continuității îngrijirilor medicale și va preveni dublarea procedurilor, care este adesea cauza erorilor medicale. În plus, este esențial să

se acorde atenție asigurării securității cibernetice, deoarece protecția datelor pacienților este un aspect important al digitalizării sănătății.

Un exemplu util pentru Moldova ar putea fi experiența țărilor UE în dezvoltarea sistemelor transfrontaliere de schimb de date medicale. Implementarea unor sisteme similare la nivel național va îmbunătăți coordonarea între instituțiile medicale și va crea mecanisme mai eficiente de management al riscurilor. Un exemplu în acest sens este sistemul eHealth din Uniunea Europeană, care asigură schimbul sigur de date între statele membre și minimizează riscurile asociate cu lipsa de informații despre pacient [6].

Concluzii.

Cercetarea arată că sistemele de management al riscurilor medicale din UE și SUA sunt eficiente datorită mecanismelor juridice, organizaționale și tehnologice dezvoltate. Ambele pun accent pe siguranța pacienților și reducerea erorilor medicale. În SUA, răspunderea juridică și sistemul de asigurare stimulează programele de reducere a riscurilor și îmbunătățirea calității. În UE, cooperarea transfrontalieră și armonizarea standardelor contribuie la siguranța pacienților și schimbul de bune practici.

Republica Moldova poate adapta experiența UE și SUA pentru a-și îmbunătăți sistemul de sănătate, concentrându-se pe digitalizare, raportarea erorilor și protecția juridică a pacienților. Implementarea standardelor internaționale necesită o strategie națională și colaborare cu OMS și The Joint Commission.

Un management eficient al riscurilor include măsuri juridice, organizaționale și tehnologice. Moldova poate beneficia de adaptarea standardelor internaționale pentru a îmbunătăți îngrijirile medicale, reducerea evenimentelor nefavorabile și creșterea încrederii în instituții. Implementarea va necesita timp și resurse, dar va aduce siguranța pacienților și dezvoltarea durabilă a sănătății. Pașii esențiali includ dezvoltarea legislației, protecția pacienților, digitalizarea și cooperarea internațională.

Etapa finală a reformei trebuie să includă adaptarea standardelor internaționale, crearea controlului intern, formarea personalului și implicarea pacienților, construind o cultură a siguranței integrate în practica medicală zilnică.

Bibliografie.

1. Agenția Națională pentru Sănătate Publică (ANSP). <https://ansp.md/acreditarea-laboratoarelor/>
2. Anderson, Gerard F. et al. *Health Care Spending and Use of Information Technology in OECD Countries*. Health Affairs, vol. 25, no. 3, 2006, pp. 819-831,
3. Consiliului Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate (CNEAS). <https://servicii.gov.md/ro/organization/CNEAS>
4. European Centre for Disease Prevention and Control. *Annual Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe 2020*. ECDC, 2021.
5. European Commission. *Digital Health and Care: EU Policy and Cooperation*. European Commission, 2022.
6. European Commission. *eHealth Action Plan 2012-2020: Innovative Healthcare for the 21st Century*. European Commission, 2012.
7. European Commission. *Regulation (EU) 2017/745 on Medical Devices*. EUR-Lex, 2017.
8. European Medicines Agency. *Annual Report 2020*. EMA, 2020.
9. European Parliament and Council of the European Union. *Regulation (EU) 2016/679 on the Protection of Natural Persons with Regard to the Processing of Personal Data (General Data Protection Regulation)*. EUR-Lex, 2016.
10. Garrett, P., Seidman J. EMR vs EHR – *What is the Difference?* HealthITBuzz, 4 Jan. 2011.
11. HG186/2024 din 13.03.2024 cu privire la organizarea și funcționarea Consiliului Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate. Publicat: 21.03.2024 în Monitorul Oficial Nr. 104-107 art. 253.
12. Anupam J. B., Seabury S., Lakdawalla D., Chandra A., *Malpractice Risk According to Physician Specialty*. New England Journal of Medicine, vol. 365, no. 7, 2011, pp. 629–636.
13. National Health Service. *National Reporting and Learning System (NRLS)*. NHS England, 2020.
14. U.S. Department of Health and Human Services. *Electronic Health Records: Understanding the Basics*. HealthIT.gov <https://www.healthit.gov/sites/default/files/pdf/ehr-basics-for-providers.pdf>.
15. World Bank Group. *Moldova Health Sector Governance and Services Delivery Assessment*. World Bank, 2013.
16. World Health Organization. *Health System Review: Republic of Moldova*. WHO Regional Office for Europe, 2012.
17. World Health Organization. *Implementation Manual WHO Surgical Safety Checklist*. WHO, 2008.
18. World Health Organization. *Patient Safety: Making Health Care Safer*. World Health Organization, 2017.

CZU: 616.24-073.75:004.8

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.35>

INTELIGENȚA ARTIFICIALĂ ÎN DIAGNOSTICUL RADIOLOGIC AL BOLILOR PULMONARE

Nadejda PISARENCO, dr. în şt. med., conf. univ.

IMSP Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie, Chişinău, Republica Moldova

e-mail: nadejda.pisarenco@gmail.com

Rezumat.

Inteligența artificială (AI) joacă un rol-cheie în diagnosticul radiologic al bolilor pulmonare, îmbunătățind precizia și rapiditatea diagnosticului. Tehnicile de „deep learning”, cum ar fi rețelele neuronale convoluționale (CNN), permit AI să detecteze cele mai mici modificări patologice pe radiografii, adesea inaccesibile prin analiză vizuală. Sisteme precum CheXNet și CAD4TB s-au dovedit a fi eficiente în diagnosticarea pneumoniei, tuberculozei și cancerului pulmonar, ceea ce este deosebit de important în situațiile de screening în masă. Aplicarea inteligenței artificiale reduce povara asupra medicilor și oferă o precizie mai mare a diagnosticului, în special în contextul congestiei sistemului de sănătate și al lipsei de specialiști.

Cuvinte-cheie: inteligență artificială, diagnosticare cu raze X, boli pulmonare, învățare profundă, CAD4TB, acuratețea diagnosticului.

Summary. Artificial Intelligence in Radiological Diagnosis of Lung Diseases

Artificial intelligence (AI) plays a crucial role in the radiological diagnosis of lung diseases, enhancing diagnostic accuracy and speed. Deep learning techniques, such as convolutional neural networks (CNN), enable AI to detect minute pathological changes on X-rays, often beyond visual analysis. Systems like CheXNet and CAD4TB have proven effective in diagnosing pneumonia, tuberculosis, and lung cancer, especially valuable in mass screening scenarios. The use of AI reduces the burden on medical professionals and ensures higher diagnostic accuracy, which is essential in overloaded healthcare systems and areas with limited medical resources.

Keywords: artificial intelligence, radiological diagnosis, lung diseases, deep learning, CAD4TB, diagnostic accuracy.

Резюме. Искусственный интеллект в рентгенодиагностике заболеваний легких

Искусственный интеллект (ИИ) играет ключевую роль в рентгенодиагностике заболеваний легких, повышая точность и скорость диагностики. Методы глубокого обучения, такие как сверточные нейронные сети (CNN), позволяют ИИ обнаруживать мельчайшие патологические изменения на рентгеновских снимках, часто недоступные при визуальном анализе. Системы, такие как CheXNet и CAD4TB, доказали свою эффективность в диагностике пневмонии, туберкулеза и рака легких, что особенно важно в условиях массового скрининга. Применение ИИ снижает нагрузку на врачей и обеспечивает более высокую точность диагностики, особенно в условиях перегруженности здравоохранения и нехватки специалистов.

Ключевые слова: искусственный интеллект, рентгенодиагностика, заболевания легких, глубокое обучение, CAD4TB, точность диагностики.

Introducere.

Inteligența artificială (AI) joacă un rol important în medicină prin îmbunătățirea analizei datelor, automatizării și suportului decizional clinic. Una dintre cele mai promițătoare aplicații ale IA este diagnosticarea radiologică a bolilor pulmonare. Algoritmii de „deep learning”, cum ar fi rețelele neuronale convoluționale, demonstrează o precizie ridicată, ceea ce îmbunătățește diagnosticarea unor patologii precum tuberculoza, cancerul pulmonar, pneumonia și COVID-19. Acest lucru nu numai că accelerează diagnosticarea, dar îmbunătățește și acuratețea, ceea ce este important într-un sistem de sănătate supraîncărcat și cu deficit de specialiști.

Metodele tradiționale de diagnosticare cu raze X depind de experiența medicilor și sunt predispu-

se la subiectivitate. IA contribuie la minimizarea factorului uman prin accelerarea și standardizarea procesului de diagnosticare [1]. Eficacitatea acestora a fost confirmată în detectarea maselor nodulare și a semnelor timpurii de cancer care pot să nu fie vizibile la analiza vizuală. De exemplu, sistemele de diagnostic asistate de calculator, cum ar fi CAD4TB, facilitează depistarea în masă a tuberculozei, îmbunătățind precizia acestora [7].

IA abordează, de asemenea, deficitul de specialiști, în special în regiunile îndepărtate, și reduce volumul de muncă al medicilor, permițându-le să se concentreze pe cazuri mai complexe. Tehnologii precum COVID-Net oferă viteză și exactitate în analiza imaginilor, ceea ce a fost deosebit de relevant în pandemie [12].

În pofida avantajelor, utilizarea inteligenței artificiale are anumite limitări: acuratețea acesteia depinde de calitatea datelor pe baza cărora este instruită, iar rezultatele pot fi părtinitoare. Considerentele etice sunt, de asemenea, importante, inclusiv aspectele legate de răspunderea pentru erori și protecția datelor pacienților [4].

Scopul acestui studiu este de a analiza în mod cuprinzător utilizarea potențială a IA în diagnosticul radiologic al bolilor pulmonare, cum ar fi tuberculoza, pneumonia, cancerul pulmonar și COVID-19.

Material și metode. Acest studiu utilizează publicații științifice actuale și documente juridice selectate din principalele baze de date, cum ar fi PubMed, Google Scholar și JSTOR. Materialul s-a bazat pe cercetarea pe tema aplicării inteligenței artificiale în diagnosticul radiologic al bolilor pulmonare, automatizarea analizei imaginilor medicale și îmbunătățirea preciziei diagnosticului bolilor respiratorii. Principalele metode au inclus analiza literaturii științifice în funcție de conținut.

Rezultat și discuții

Metode tradiționale de radiodiagnostic al bolilor pulmonare

De-a lungul decadelor, diagnosticul radiologic a rămas una dintre principalele metode de identificare a patologiilor pulmonare, incluzând pneumonia, tuberculoza și cancerul pulmonar. Metodele clasice, îmbunătățite prin integrarea tehnologiilor digitale, sunt utilizate atât în practica clinică de zi cu zi, cât și în programele de screening în masă.

Radiografia digitală asigură vizualizarea rapidă a modificărilor patologice în țesutul pulmonar, cum ar fi nodulii, infiltrațiile și cavitățile. Fluorografia digitală, la rândul său, este utilizată pentru detectarea în masă a tuberculozei în țările cu un nivel ridicat de incidență, inclusiv în Rusia și India, unde joacă un rol esențial în controlul răspândirii acestei infecții [13].

Cu toate acestea, diagnosticul radiologic clasic are anumite limitări. Un dezavantaj este capacitatea limitată de a detecta stadiile incipiente ale anumitor boli, cum ar fi cancerul pulmonar, din cauza dificultății de vizualizare a modificărilor mici. Calitatea diagnosticului poate depinde, de asemenea, de experiența clinicianului, făcând din subiectivitatea interpretării una dintre limite [6]. Deficitul de radiologi calificați, în special în regiunile îndepărtate, crește riscul de erori de diagnostic [1].

Radiografia clasică nu furnizează întotdeauna suficiente date pentru un diagnostic precis, fiind necesare tehnici suplimentare, precum CT sau RMN. Aspectele tehnice joacă, de asemenea, un rol: aparatele cu raze X, deși oferă imagini de înaltă calitate, nu pot înlocui CT și RMN atunci când sunt

necesare imagini de înaltă rezoluție. Expunerea la radiații este, de asemenea, o problemă, în special pentru examinările frecvente.

Pentru a depăși aceste limitări, se dezvoltă în mod activ noi tehnologii, inclusiv utilizarea inteligenței artificiale pentru a automatiza analiza imaginilor cu raze X. Sisteme precum CheXNet și CAD4TB sunt capabile să detecteze cele mai mici modificări în imagini cu o precizie ridicată, ceea ce reduce probabilitatea de a rata stadiile incipiente ale bolii [8].

Inteligența artificială și rolul său în diagnosticarea medicală

Inteligența artificială (AI) este un domeniu al informaticii care se ocupă cu dezvoltarea de sisteme care imită funcțiile intelectuale umane, cum ar fi învățarea, raționamentul, percepția și luarea deciziilor. În medicină, este important să se facă distincția între IA generală și IA limitată. IA generală (sau IA puternică) este un sistem ipotetic capabil să îndeplinească sarcini la nivelul inteligenței umane, dar există încă doar în teorie. IA limitată (IA slabă) se concentrează pe rezolvarea unor sarcini limitate și este deja utilizată în mod activ în medicină. În diagnosticarea radiologică, IA limitată este antrenată pe date mari pentru a îndeplini sarcini precum recunoașterea anomaliilor în imagini, cum ar fi semnele de cancer sau pneumonie, ceea ce o face eficientă pentru analizarea unor cantități uriașe de date la viteză mare.

Automatizarea diagnosticelor medicale a început în anii 1950 și 1960, odată cu crearea unor sisteme expert precum MYCIN, dezvoltat pentru diagnosticarea infecțiilor bacteriene la Universitatea Stanford în anii 1970. MYCIN a analizat simptomele și a recomandat tratamentul folosind reguli, deși nu a fost implementat în practică din cauza puterii de calcul limitate și a neîncrederii față de cadrele medicale [10].

În anii 1980 și 1990, progresele în tehnologia informatică au condus la dezvoltarea unor sisteme bazate pe rețele bayesiene și arbori decizionali. Acestea foloseau abordări probabilistice pentru predicție și luarea deciziilor, dar erau limitate de incapacitatea lor de a se adapta la date noi. Odată cu apariția tehnicilor de învățare automată (ML) și de învățare profundă (DL), a devenit posibilă antrenarea AI pe date medicale reale, identificând modele ascunse.

ML utilizează metode statistice pentru a construi modele care prezic rezultate bazate pe date noi. De exemplu, algoritmi ML pot clasifica imaginile cu raze X prin recunoașterea semnelor unor boli precum tuberculoza sau pneumonia. DL, un subset al ML bazat pe rețele neuronale multistrat, imită performanța creierului uman și este deosebit de eficient pentru

analizarea imaginilor medicale complexe, cum ar fi radiografiile pulmonare [5]. Rețelele neuronale convergente (CNN) sunt coloana vertebrală a multor sisteme moderne de analiză a imaginilor medicale.

IA este deja utilizată pe scară largă în diagnosticare, în special în radiologie. De exemplu, CheXNet a demonstrat o precizie ridicată în diagnosticarea pneumoniei pe baza imaginilor cu raze X, comparabilă cu munca medicilor cu experiență [8]. CAD4TB utilizează inteligența artificială pentru a analiza automat razele X în diagnosticarea tuberculozei, ceea ce este deosebit de util în țările cu o incidență ridicată a bolii [7]. Aceste tehnologii îmbunătățesc acuratețea și rapiditatea diagnosticării, ceea ce este esențial în sistemele de sănătate suprasolicitate.

Utilizarea IA în diagnosticul radiologic al bolilor pulmonare

Utilizarea IA în procesarea radiografiilor prezintă mai multe avantaje semnificative. În primul rând, AI automatizează sarcinile de rutină, cum ar fi analiza imaginilor, ceea ce reduce sarcina medicilor și accelerează stabilirea diagnosticului. Acest lucru este deosebit de important în screeningul de masă, în care patologii trebuie să fie detectate rapid la un număr mare de pacienți.

În al doilea rând, inteligența artificială îmbunătățește precizia diagnosticului. Algoritmii de învățare profundă pot detecta modificări care pot fi omise prin interpretare vizuală. De exemplu, sisteme precum CheXNet detectează semne de pneumonie cu o precizie comparabilă cu cea a radiologilor [8]. Acest lucru este deosebit de important pentru pacienții cu infecții acute, cum ar fi COVID-19.

În cele din urmă, IA contribuie la standardizarea procesului de diagnosticare. Sistemele bazate pe IA funcționează în conformitate cu algoritmi predefiniți, ceea ce reduce variabilitatea interpretării și riscul de eroare umană. Acest lucru este relevant atunci când există o încărcare ridicată a sistemului medical, când sunt posibile erori cauzate de extenuarea medicilor [4].

Aplicarea practică a IA în radiologie: experiență și perspectivă

În prezent, există multe exemple de succes de utilizare a inteligenței artificiale (AI) în practica clinică, în special în diagnosticul radiologic al bolilor pulmonare. Sistemele AI au fost deja implementate în centre medicale din întreaga lume, unde îi ajută pe medici să stabilească rapid și precis diagnosticul diferitelor patologii. Un astfel de exemplu este sistemul CheXNet dezvoltat pentru a diagnostica pneumonia pe baza radiografiilor. CheXNet a fost antrenat pe mai mult de 100 000 de imagini cu raze X și a demonstrat o precizie comparabilă cu cea a radiologilor experimentați [8].

Un alt exemplu important este tehnologia CAD4TB (Computer-Aided Detection for Tuberculosis) utilizată pentru depistarea în masă a tuberculozei. Acest sistem a fost pus în aplicare într-o serie de țări cu o incidență ridicată a tuberculozei și s-a dovedit a fi eficient în medii cu resurse limitate. Tehnologia a fost utilizată în țări precum Bangladesh, India și Zambia, unde infrastructura de sănătate este insuficient dezvoltată, iar incidența tuberculozei rămâne ridicată. Din 2022, sistemul CAD4TB, în combinație cu sistemul portabil cu raze X FUJIFILM FDR Xair, a fost utilizat și în Moldova, Azerbaidjan și Armenia [1, 3]. CAD4TB analizează automat radiografiile pulmonare, identificând zonele suspecte, ceea ce permite medicilor să diagnosticheze TB mai rapid și mai precis, în special în stadiile incipiente ale bolii. Acest lucru accelerează semnificativ procesul de stabilire a diagnosticului și îmbunătățește acuratețea acestuia, ceea ce este deosebit de important în situațiile de screening în masă [2, 7].

În timpul pandemiei COVID-19, sistemele AI precum COVID-Net și-au demonstrat capacitatea de a se adapta rapid la noile provocări și de a ajuta la diagnosticarea pneumoniei virale. COVID-Net a fost conceput special pentru a analiza radiografiile pacienților COVID-19 și a demonstrat o precizie ridicată în detectarea trăsăturilor caracteristice ale infecției virale [12]. Aceste exemple subliniază rolul important al IA în abordarea provocărilor din domeniul sănătății globale și în îmbunătățirea eficienței diagnosticării.

Aplicarea inteligenței artificiale în contexte clinice reale a arătat o serie de rezultate pozitive, în special în ceea ce privește îmbunătățirea preciziei și a vitezei de diagnosticare. De exemplu, utilizarea CheXNet pentru diagnosticarea pneumoniei a dus la o reducere semnificativă a timpului necesar pentru analiza radiografiilor. În situațiile de depistare în masă, cum ar fi la apogeul pandemiei COVID-19, acest lucru s-a dovedit a fi extrem de util, deoarece sistemul de inteligență artificială a putut procesa rapid imaginile și furniza medicilor rezultate preliminare [8].

Utilizarea sistemului CAD4TB în țările în curs de dezvoltare a condus, de asemenea, la îmbunătățiri semnificative în diagnosticarea TB. Acest sistem poate identifica rapid cazurile suspecte de TB și poate trimite pacienții pentru teste suplimentare, ceea ce accelerează considerabil procesul de diagnosticare în medii cu morbiditate ridicată și resurse limitate [7].

În medii clinice reale, IA ajută medicii să își reducă volumul de muncă prin creșterea eficienței și reducerea riscului de erori de diagnostic, ceea ce este valabil mai ales în medii în care accesul la specialiști calificați este limitat. Cu toate acestea, sistemul

servește doar ca un instrument de sprijin, iar decizia finală aparține întotdeauna medicului.

În plus, sistemele AI precum COVID-Net și-au demonstrat utilitatea în diagnosticarea bolilor virale, în special în medii pandemice în care sunt necesare un răspuns rapid și un diagnostic rapid. Adoptarea rapidă a COVID-Net în practica clinică a contribuit la reducerea sarcinii asupra clinicienilor și la accelerarea procesului de identificare a persoanelor bolnave, ceea ce a jucat un rol important în controlul pandemiei [12].

IA are un impact semnificativ asupra îmbunătățirii preciziei și vitezei diagnosticului în radiologie. Având capacitatea de a analiza cantități mari de date într-un timp scurt, algoritmi de învățare profundă sunt capabili să detecteze cele mai mici modificări în imaginile cu raze X, ceea ce îmbunătățește precizia diagnosticului. De exemplu, algoritmi AI precum CheXNet pot detecta semne timpurii de pneumonie care pot fi omise de medici din cauza subiectivității sau a oboselii [8].

Un aspect important al utilizării IA este capacitatea sa de a reduce timpul de luare a deciziilor. Într-un cadru de screening în masă, cum ar fi diagnosticarea tuberculozei sau COVID-19, AI poate analiza mii de radiografii în câteva minute, oferind medicilor rezultate pe baza cărora să ia decizii cu privire la acțiunile ulterioare. Acest lucru este deosebit de important în situațiile de pandemie, unde viteza de diagnosticare poate afecta în mod direct sănătatea și viața pacienților [12].

IA permite, de asemenea, standardizarea procesului de diagnosticare, ceea ce contribuie la reducerea probabilității de eroare umană. Algoritmi standardizați reduc variabilitatea în interpretarea radiografiilor și îmbunătățesc precizia generală a diagnosticului. Astfel, IA ajută medicii să ia decizii mai bine informate și îmbunătățește rezultatele clinice [9].

Perspectivelor inteligenței artificiale în diagnosticul radiologic

Dezvoltarea IA în radiodiagnostic este corelată cu integrarea sa în practica medicală și cu abordările multidisciplinare. IA va colecta și analiza date din diverse surse, cum ar fi CT, RMN și teste de laborator, permițând medicilor să ia decizii mai precise și să îmbunătățească exhaustivitatea diagnosticului. Un domeniu-cheie de interes este crearea de modele de inteligență artificială explicabile, care vor permite medicilor să înțeleagă modul în care inteligența artificială ia decizii, ceea ce va spori încrederea în tehnologie și va facilita integrarea acesteia în practica clinică [4]. Explicabilitatea va facilita, de asemenea, formarea medicilor, promovând utilizarea eficientă a IA în medicină.

IA pentru regiunile îndepărtate și cu resurse limitate este un obiectiv special. Aparatele cu raze X ultraportabile cu IA vor facilita depistarea și diagnosticarea în masă în medii cu acces limitat la asistență medicală, ceea ce este deosebit de important pentru țările în curs de dezvoltare [7]. IA are potențialul de a automatiza procesele de rutină în radiologie, cum ar fi analiza și raportarea imaginilor, permițând medicilor să se concentreze asupra cazurilor clinice complexe, îmbunătățind calitatea diagnosticului. Sistemele de IA vor fi un ajutor important în accelerarea diagnosticării și soluționarea problemelor complexe de diagnostic.

Tehnologiile cloud vor crea platforme pentru schimbul de date medicale, ceea ce va accelera accesul la informații și va crește viteza de stabilire a diagnosticului. Astfel de platforme vor îmbunătăți calitatea asistenței medicale și vor reduce costul examinărilor repetate. Algoritmi IA vor analiza nu numai datele radiografice, ci și informațiile genetice și clinice, deschizând oportunități pentru tratamentul personalizat al bolilor complexe, cum ar fi cancerul pulmonar.

În viitor, inteligența artificială va deveni parte integrantă a procesului de diagnosticare a bolilor pulmonare, automatizând sarcinile de rutină și eliberând medicii pentru cazurile complexe. Acest lucru va îmbunătăți diagnosticarea și va reduce volumul de muncă al specialiștilor, făcând asistența medicală mai accesibilă și mai eficientă. IA va deveni un instrument-cheie pentru depistarea în masă în cazul pandemiilor și epidemiilor. Sisteme precum COVID-Net și CAD4TB vor fi utilizate în mod activ pentru a detecta rapid afecțiunile și pentru a accelera diagnosticarea, reducând astfel sarcina asupra asistenței medicale și oferind asistență medicală în timp optim [12].

Astfel, IA va îmbunătăți semnificativ precizia, viteza și accesibilitatea diagnosticării bolilor pulmonare în următorii ani.

Concluzii.

Acest studiu arată că inteligența artificială (AI) în diagnosticarea cu raze X a bolilor pulmonare are un potențial semnificativ și demonstrează deja rezultate impresionante. IA automatizează analiza imaginilor cu raze X, accelerează stabilirea diagnosticului, îmbunătățește precizia acestuia și reduce sarcina asupra medicilor. Sisteme precum CheXNet și CAD4TB s-au dovedit eficiente în îmbunătățirea diagnosticării pneumoniei, tuberculozei, cancerului pulmonar și COVID-19.

Integrarea CAD cu aparate portabile cu raze X poate oferi diagnostice de calitate în medii cu resurse limitate, făcând din aceste tehnologii o parte

importantă a strategiei globale de combatere a bolilor pulmonare. IA este deosebit de utilă în cazul lipsei de specialiști și al depistării în masă, îmbunătățind diagnosticul în țările cu resurse limitate. În mod important, IA servește drept instrument de sprijin pentru clinicieni, permițându-le să se concentreze asupra cazurilor complexe.

Studiul subliniază importanța îmbunătățirii explicabilității și a eliminării prejudecăților din algoritmi. Transparența și corectitudinea sunt provocări-cheie pentru integrarea cu succes a IA în medicină. Sunt necesare actualizări periodice ale algoritmilor și adaptarea la contexte clinice specifice pentru a îmbunătăți acuratețea.

Introducerea de programe de formare pentru personalul medical promovează utilizarea eficientă a IA, permițând medicilor să interpreteze corect rezultatele acestora și să fie conștienți de limitele sale. Acest lucru este deosebit de important în situațiile de screening în masă. De asemenea, este necesar să se elaboreze standarde pentru protecția datelor și să se aloc responsabilitatea pentru erorile IA. Legislația, cum ar fi GDPR, ar trebui să ia în considerare particularitățile IA în medicină pentru a proteja viața privată a pacienților.

Perspectivile includ dezvoltarea de abordări multidisciplinare care combină date de la radiografie, tomografie computerizată, teste de laborator și genetică pentru a personaliza diagnosticul. Explicațiile IA vor spori încrederea și vor simplifica adoptarea tehnologiei în medicină, îmbunătățind diagnosticul pentru toți pacienții.

Bibliografie.

1. Ardila, D., et al. End-to-End Lung Cancer Screening with Three-Dimensional Deep Learning on Low-Dose Chest Computed Tomography. *Nature Medicine*, vol. 25, no. 6, 2019, pp. 954-961. DOI: 10.1038/s41591-019-0447-x.
2. CAD for TB: proven. Artificial Intelligence. <https://www.checktb.com/ai-description>
3. Delft Imaging delivered the first CAD4TB software to Moldova. <https://delft.care/moldova/>
4. Doshi-Velez, Finale, and Been Kim. Towards a Rigorous Science of Interpretable Machine Learning. *arXiv preprint*, arXiv:1702.08608, 2017, <https://arxiv.org/abs/1702.08608>.
5. LeCun, Yann, Yoshua Bengio, and Geoffrey Hinton. Deep Learning. *Nature*, vol. 521, 2015, pp. 436-444. DOI: 10.1038/nature14539.
6. Litjens, Geert, et al. A Survey on Deep Learning in Medical Image Analysis. *Medical Image Analysis*, vol. 42, 2017, pp. 60-88. DOI: 10.1016/j.media.2017.07.005.
7. Melendez, J., et al. Automated Detection of Pulmonary Tuberculosis in Chest Radiographs. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 35, no. 5, 2016, pp. 1160–1171. DOI: 10.1109/TMI.2016.2528120.
8. Rajpurkar, Pranav, et al. CheXNet: Radiologist-Level Pneumonia Detection on Chest X-Rays with Deep Learning. *arXiv preprint*, arXiv:1711.05225, 2017, <https://arxiv.org/abs/1711.05225>.
9. Shah, Preeti, et al. Artificial Intelligence in Medical Imaging: Enhancing Personalized Healthcare. *Radiology*, vol. 297, no. 3, 2020, pp. 487-495. DOI: 10.1148/radiol.2020200171.
10. Shortliffe EH. Mycin: A Knowledge-Based Computer Program Applied to Infectious Diseases. *Proc Annu Symp Comput Appl Med Care*. 1977 Oct 5:66–9. PMID: PMC2464549.
11. TB REP 2.0. Facebook, https://www.facebook.com/@StopTBPartnership/?locale=ru_RU
12. Wang, Linda, et al. COVID-Net: A Tailored Deep Convolutional Neural Network Design for Detection of COVID-19 Cases from Chest X-Ray Images. *arXiv preprint*, arXiv:2003.09871, 2020, <https://arxiv.org/abs/2003.09871>.
13. WHO Global tuberculosis report 2024. Geneva: World Health Organization, 2024. 68 p. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/379339/9789240101531-eng.pdf?sequence=1>

CZU: 614.253:174:340.6

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.36>

ETICA ȘI DEONTOLOGIA ÎN ACTIVITATEA PROFESIONALĂ A MEDICULUI RADIOLOG

Nadejda PISARENCO, dr. în șt. med., conf. univ.

IMSP Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: nadejda.pisarenco@gmail.com

Rezumat.

Studiul analizează aspectele etice și deontologice ale activității profesionale a medicului radiolog. Principiile etice fundamentale — autonomia, binefacerea, echitatea și confidențialitatea — sunt analizate în contextul specific al radiologiei, unde pacienții sunt expuși radiațiilor și se utilizează tehnologii digitale. Articolul subliniază importanța respectării standardelor internaționale, cum ar fi GDPR și normele de siguranță radiologică, pentru a asigura o practică etică și responsabilă.

Cuvinte cheie: principii etice, deontologie, confidențialitate, siguranță radiologică, autonomie profesională, echitate, tehnologii medicale.

Summary. Ethics and Deontology in the Professional Activity of a Radiologist.

The study examines the ethical and deontological aspects of a radiologist's professional practice. Key ethical principles—autonomy, beneficence, justice, and confidentiality—are analyzed in the specific context of radiology, where patients are exposed to radiation and digital technologies are utilized. The article emphasizes adherence to international standards, such as GDPR and radiation safety norms, to ensure ethical and responsible practice in this medical field.

Keywords: ethical principles, deontology, confidentiality, radiologic safety, professional autonomy, justice, medical technologies

Резюме. Этика и деонтология в профессиональной деятельности врача-радиолога.

Исследование посвящено анализу этических и деонтологических аспектов профессиональной деятельности врача-радиолога. Основные этические принципы, такие как автономия, благотворительность, справедливость и конфиденциальность, рассматриваются с учетом специфики радиологии, где пациенты подвергаются воздействию радиации, а также используются цифровые технологии. Статья акцентирует внимание на соблюдении международных стандартов, таких как GDPR и нормы безопасности радиации, что способствует ответственному и этичному подходу в медицинской практике.

Ключевые слова: этические принципы, деонтология, конфиденциальность, радиологическая безопасность, профессиональная автономия, справедливость, технологии в медицине.

Introducere.

În practica radiologică modernă, respectarea normelor etice și juridice devine esențială, având în vedere implicarea tehnologiei avansate și impactul semnificativ asupra sănătății pacienților. Radiologia implică nu doar utilizarea procedurilor care pot expune pacienții la radiații, dar și necesitatea menținerii unei transparențe depline și a unui consimțământ informat detaliat. După modelul lucrărilor fundamentale în etică medicală, precum cele elaborate de Beauchamp și Childress, studiul de față examinează aspectele etice fundamentale care includ autonomia, binefacerea, echitatea și confidențialitatea în relația medic-pacient [4]. Lucrarea analizează, de asemenea, provocările juridice și etice specifice ale activității radiologilor, pornind de la reglementările stabilite în directivele internaționale privind siguranța radiologică și protecția datelor, cum ar fi standardele IAEA [10] și GDPR din Uniunea Europeană [6].

Scopul studiului este de a examina aspectele etice și deontologice esențiale din practica profesională a medicului radiolog.

Material și metode.

În acest studiu au fost utilizate publicații științifice actuale, selectate din baze de date de renume, precum PubMed, Google Scholar și altele. Materialul a fost constituit din cercetări pe tema eticii în radiologie, protecției datelor pacienților, precum și respectării normelor de siguranță radiologică. Metodele principale au inclus analiza de conținut a literaturii științifice pentru identificarea principalelor principii etice și aspecte legate de activitatea profesională a radiologului. De asemenea, a fost aplicată metoda de generalizare a rezultatelor cercetării. În realizarea acestei lucrări a fost luată în considerare și experiența proprie a autorului.

Rezultate şi discuţii.

Principii etice în radiologie

Radiologia este unul dintre domeniile medicale cu cea mai puternică orientare tehnologică, iar aplicarea principiilor etice are un rol esenţial în asigurarea siguranţei pacienţilor şi menţinerea încrederii în sistemul medical. Radiologii care lucrează cu tehnologie de înaltă precizie trebuie să adere la principiile etice fundamentale ale autonomiei, binefacerii, echităţii şi de a nu face rău în fiecare aspect al practicii lor, de la informarea pacientului cu privire la procedurile de diagnosticare până la minimizarea expunerii la radiaţii.

Principiul autonomiei în practica radiologică se manifestă prin procesul de consimţământ informat. Este responsabilitatea medicului să obţină consimţământul informat şi voluntar al pacientului pentru procedură. Acest aspect este deosebit de important în radiologie, unde unele modalităţi de diagnostic, cum ar fi tomografia computerizată (CT) sau tomografia cu emisie de pozitroni (PET), pot implica expunerea la radiaţii, ceea ce poate provoca daune pacienţilor. Este esenţial nu doar să se explice pacientului de ce este necesară o anumită procedură, ci şi să i se furnizeze informaţii complete cu privire la riscurile posibile şi la metodele alternative de diagnosticare. Fără astfel de informaţii, pacienţii se pot simţi constrânşi să ia decizii, ceea ce încalcă dreptul lor la autonomie [7].

Principiul binefacerii în radiologie impune radiologului să maximizeze beneficiile pentru pacient, minimizând în acelaşi timp riscurile. Aceasta se referă în primul rând la selectarea unei metode de diagnostic care să furnizeze informaţiile necesare cu cea mai mică expunere la radiaţii. De exemplu, în cazurile în care radiografia standard poate înlocui un studiu cu doză mai mare, cum ar fi tomografia computerizată, medicul ar trebui să aleagă metoda cea mai sigură, atât timp cât aceasta nu compromite calitatea diagnosticului. De asemenea, tehnicile moderne de tomografie computerizată cu doză redusă ar trebui utilizate acolo unde este posibil pentru a reduce expunerea pacienţilor [13].

Principiul echităţii în radiologie se manifestă prin necesitatea de a asigura accesul egal la serviciile de diagnostic pentru toţi pacienţii. Acest principiu se aplică atât alocării resurselor în unităţile de asistenţă medicală, cât şi drepturilor egale ale pacienţilor de a primi îngrijiri medicale de calitate, indiferent de statutul social sau economic. Radiologii ar trebui să ia decizii bazate pe indicaţii medicale, mai degrabă decât pe disponibilitatea echipamentului sau pe statutul pacientului. Aceasta este o consideraţie deosebit de importantă atunci când accesul la tehnicile de

diagnosticare de înaltă tehnologie este limitat [5].

Confidenţialitatea datelor pacienţilor este un principiu etic fundamental, mai ales în contextul utilizării pe scară largă a tehnologiilor digitale în medicină. În radiologie, confidenţialitatea devine deosebit de importantă, deoarece imaginile radiologice şi alte date medicale sunt prelucrate şi transmise digital. Radiologul are responsabilitatea de a proteja aceste date în toate etapele, de la colectarea lor până la analiza şi transmiterea acestora.

Confidenţialitatea datelor pacienţilor este reglementată de o serie de norme internaţionale şi naţionale. În special, Uniunea Europeană a adoptat Regulamentul General privind Protecţia Datelor (GDPR), care stabileşte cerinţe stricte pentru prelucrarea datelor cu caracter personal. Încălcarea acestor reglementări poate avea consecinţe juridice, inclusiv amenzi pentru furnizorii de servicii medicale şi medici. De asemenea, o încălcare a vieţii private poate afecta încrederea pacientului în sistemul medical, reprezentând o provocare etică.

Încrederea dintre pacient şi medic este cel mai important aspect al eticii medicale. Pacienţii au dreptul de a primi informaţii exacte şi complete despre starea lor, rezultatele diagnosticului şi opţiunile de tratament.

Particularităţi ale interacţiunii unui radiolog cu grupuri separate de pacienţi

Radiologul joacă un rol esenţial în diagnosticarea şi tratarea pacienţilor din diverse grupuri, fiecare având nevoi şi limitări specifice care trebuie luate în considerare în alegerea metodelor de diagnostic şi în minimizarea riscurilor pentru sănătate. În continuare, vom analiza principalele grupuri de pacienţi şi modul în care radiologul interacţionează cu acestea pentru a asigura un diagnostic sigur şi eficient.

Copiii necesită o atenţie specială, deoarece sunt mai sensibili la radiaţiile ionizante. Principiul fundamental în acest caz este minimizarea expunerii la radiaţii, conform abordării ALARA (As Low As Reasonably Achievable). Medicul ar trebui să favorizeze tehnicile neinvazive, cum ar fi ultrasunetele şi RMN-ul [1]. Crearea unui mediu confortabil pentru copil este important pentru a-l ajuta să se simtă în siguranţă. Prezenţa părinţilor sau a reprezentanţilor legali este esenţială pentru a reduce anxietatea şi a obţine consimţământul informat, un aspect fundamental în etica lucrului cu copii.

Femeile de vârstă fertilă necesită o abordare specială, mai ales în cazul în care există posibilitatea unei sarcini. Este responsabilitatea medicului să clarifice starea pacientului printr-un interviu sau chestionar înainte de a efectua studiile radiologice [2]. În cazul sarcinilor confirmate, tehnicile neinvazive,

cum ar fi ecografia și RMN-ul, sunt preferate pentru a minimiza expunerea fătului la radiații. Atunci când sunt necesare proceduri radiologice, se utilizează echipamente de protecție, iar pacienților i se oferă informații cu privire la riscurile posibile, în special în primul trimestru, pentru a contribui la reducerea anxietății.

Pacienții vârstnici au adesea afecțiuni cronice multiple, cum ar fi boli cardiovasculare, osteoporoză și funcție renală sau hepatică redusă, ceea ce influențează alegerea metodelor de diagnostic. Este important să se adapteze instrucțiunile pentru persoanele în vârstă, mai ales în cazul modificărilor cognitive, cum ar fi demența. Fragilitatea osoasă necesită o atenție deosebită în manipularea echipamentului [15]. Medicul trebuie să explice în mod clar și accesibil toate etapele procedurii pentru a obține consimțământul informat.

Pacienții cu funcții vitale afectate, cum ar fi respirația, circulația, vederea, auzul, vorbirea, statica și abilitățile motorii, necesită o atenție specială. Persoanele cu deficiențe de vedere și auz pot întâmpina dificultăți în înțelegerea instrucțiunilor, motiv pentru care medicul trebuie să utilizeze indicii vizuale, instrucțiuni scrise și limbajul semnelor pentru a facilita comunicarea [9]. De asemenea, pacienții cu mobilitate limitată necesită asistență specializată pentru poziționarea pe echipamente, astfel încât să se minimizeze riscul de rănire și să se îmbunătățească confortul acestora.

Pacienții cu insuficiență cardiacă pulmonară necesită o monitorizare atentă a afecțiunii pe parcursul întregului proces de diagnosticare. Pulsoximetria este utilizată pentru a monitoriza nivelurile de saturație a oxigenului din sânge. Medicul trebuie să ia în considerare poziția pacientului pentru a reduce sarcina asupra sistemelor respirator și cardiovascular. Dacă este necesar, trebuie asigurat suport de oxigen și monitorizarea continuă a stării pacientului [3].

Pacienții care se confruntă cu dificultăți sociale, inclusiv cei fără adăpost, dependenți, migranți și cei cu probleme de sănătate mintală, necesită o abordare personalizată. Acești pacienți pot avea bariere lingvistice, culturale sau cognitive care complică procesul de diagnosticare. Utilizarea interpreților și a materialelor vizuale poate îmbunătăți semnificativ comunicarea [19]. Având în vedere riscul ridicat de infecții, cum ar fi tuberculoza și HIV, medicul trebuie să respecte măsuri stricte de control al infecțiilor.

Pacienții cu tuberculoză sunt expuși unui risc crescut din cauza căii aeriene de transmitere. Radiografiile toracice și tomografia computerizată sunt cele mai frecvent utilizate pentru diagnosticarea acestei afecțiuni [17]. Este esențial să se respecte

măsurile de control al infecțiilor și să se efectueze investigațiile în încăperi special amenajate, cu o bună ventilație. Datorită formei latente a tuberculozei, este necesară o analiză atentă a imaginilor pentru a detecta modificările subtile.

Pacienții cu COVID-19 necesită o atenție deosebită în ceea ce privește protocoalele de control al infecțiilor. Radiografia și tomografia computerizată sunt principalele metode utilizate pentru diagnosticarea leziunilor pulmonare asociate acestei afecțiuni [9]. Medicul trebuie să utilizeze echipament de protecție individuală adecvat și să dezinfecteze echipamentele utilizate. De asemenea, este esențial să se ofere sprijin psihologic pacientului, având în vedere că COVID-19 provoacă adesea anxietate și sentiment de izolare.

Persoanele care trăiesc cu HIV necesită o abordare respectuoasă și sprijin, deoarece se confruntă adesea cu stigmatizare și izolare socială. Acești pacienți sunt predispuși la infecții, ceea ce necesită utilizarea frecventă a modalităților de imagistică, cum ar fi radiografia, CT-ul și RMN-ul [8]. Medicul trebuie să minimizeze expunerea la radiații și să păstreze confidențialitatea, oferind pacienților un sentiment de încredere și siguranță.

Pacienții care necesită un diagnostic urgent, cum ar fi cei cu traumatisme sau pneumotorax, au nevoie de examinări radiologice rapide. Radiografia digitală și scanarea CT oferă informații rapide, esențiale pentru luarea deciziilor clinice. Este important să se respecte normele de siguranță în ceea ce privește radiațiile și să se coordoneze cu alți specialiști implicați în îngrijirea pacientului.

Etica interacțiunii dintre radiolog și colegi

Radiologii colaborează intens nu doar cu colegi din propriul domeniu, ci și cu profesioniști din alte specializări medicale. Diagnosticul radiologic este esențial în luarea deciziilor clinice, necesitând astfel o interacțiune respectuoasă și precisă în consultații și discuții. Principiile etice ale acestei interacțiuni sprijină menținerea unor standarde ridicate de îngrijire, mai ales în contextul progresului tehnologic, incluzând telemedicina și inteligența artificială. Etica interacțiunii se extinde la cooperarea interdisciplinară, deontologia în predare și competiția profesională.

Normele etice sunt fundamentale pentru relații profesionale armonioase, orientate spre rezultate superioare pentru pacienți. Radiologii trebuie să respecte contribuțiile colegilor, să încurajeze discuțiile deschise despre cazuri clinice și să țină cont de opiniile altor specialiști. Aceste interacțiuni devin tot mai relevante pe măsură ce tehnologia progresează, cerând eforturi comune pentru utilizarea eficientă a instrumentelor moderne [12].

Radiologii colaborează din ce în ce mai des cu oncologi, chirurghi, interniști și alți specialiști, ceea ce necesită respect pentru expertiza acestora. Etica colaborării impune luarea în considerare a recomandărilor colegilor la interpretarea imaginilor și formularea soluțiilor de diagnostic. O deschidere autentică către dialog și evitarea prejudecăților contribuie la obținerea unui consens bazat pe dovezi clinice, sprijinind îngrijirea de calitate.

Interdisciplinaritatea este deosebit de importantă în cazurile complexe, în care expertiza variată a mai multor specialiști este esențială pentru un diagnostic corect. În astfel de situații, apariția dezacordurilor de opinie este inevitabilă, dar acestea trebuie discutate într-un cadru de respect reciproc, concentrându-se pe probe și fapte clinice. Astfel, conflictele personale sunt evitate, iar procesul decizional devine mai obiectiv și mai calitativ. Discuțiile constructive în jurul diferențelor profesionale îmbunătățesc nivelul de îngrijire și aduc beneficii directe pacienților.

Transferul de cunoștințe și formarea profesională continuă sunt esențiale în activitatea radiologilor. Întrucât procedurile radiologice devin mai complexe odată cu implementarea de noi tehnologii, medicii cu experiență sunt responsabili pentru formarea noilor generații de profesioniști. Etica impune crearea unui mediu de învățare favorabil, unde tinerii pot dobândi noi abilități fără a fi supuși stresului și presiunilor. Standardele etice solicită radiologilor să evite presiunile competitive în educația noilor profesioniști, promovând dezvoltarea lor profesională.

Ca disciplină, deontologia stabilește reguli de comportament profesional bazate pe respect și onestitate. Radiologii ar trebui să creeze un cadru unde formarea tinerilor să fie centrată pe dezvoltarea profesională. Aceasta include evitarea situațiilor care ar putea submina încrederea tinerilor și încurajarea discuțiilor despre greșeli, astfel încât acestea să poată fi corectate în viitor [16].

Etica formării implică onestitate și transparență față de propriile cunoștințe și limite. Este esențial ca medicii cu experiență să nu creeze o impresie de infailibilitate și să sublinieze complexitatea practicii medicale. Tinerii medici trebuie să se simtă liberi să întrebe fără teama de a fi judecați, primind răspunsuri oneste care contribuie la dezvoltarea abilităților lor și la creșterea încrederii în deciziile clinice.

Cercetarea științifică este vitală pentru avansarea radiologiei, introducând metode și tehnologii de diagnostic noi. Cu toate acestea, competiția profesională din domeniul științific poate ridica probleme etice, mai ales atunci când studiile sunt publicate pentru avansarea personală. Etica cercetării cere obiectivitate și onestitate în desfășurarea și

prezentarea studiilor. Este extrem de important să se evite manipularea datelor, deoarece concluziile eronate pot duce la recomandări medicale greșite [11].

Radiologii au obligația de a recunoaște contribuțiile tuturor participanților la cercetare și de a respecta drepturile de proprietate intelectuală. Prezentarea corectă a rezultatelor și recunoașterea meritelor colegilor contribuie la avansul științific și la consolidarea încrederii în rândul cercetătorilor. Competiția profesională ar trebui să promoveze progresul științific, fără a compromite standardele etice și onestitatea.

Telemedicina extinde capacitatea de colaborare la distanță, facilitând consultarea cu medici din alte regiuni. Aceasta îmbunătățește accesul la îngrijire pentru pacienții din zone îndepărtate, dar impune standarde etice stricte, în special în ce privește confidențialitatea și calitatea diagnosticului. Radiologii trebuie să utilizeze canale securizate pentru transmiterea datelor și să respecte confidențialitatea pacienților.

Radiologul trebuie, de asemenea, să respecte limitele profesionale ale colegilor. În contextul diagnosticării la distanță, radiologul trebuie să evite intervenția în deciziile clinice ale medicului curant, mai ales dacă acestea depășesc competențele sale. Acest respect pentru competențele și rolurile altor medici contribuie la menținerea unui climat de colaborare eficient și la respectul reciproc necesar în cadrul echipei medicale.

Probleme și provocări în practica profesională a unui radiolog

Activitatea profesională a unui radiolog necesită nu doar un nivel ridicat de pregătire, ci și capacitatea de a face față numeroaselor provocări etice și juridice care apar în practica zilnică. Odată cu progresele tehnologice rapide, modificările de reglementare și creșterea responsabilității pentru acuratețea diagnosticului și protecția datelor pacienților, radiologii se confruntă cu noi provocări care necesită analiză sistematică. Aceste provocări subliniază importanța dezvoltării profesionale continue și a adaptării la schimbările din domeniile tehnologic și juridic.

Una dintre problemele-cheie este găsirea unui echilibru între acuratețea diagnosticului și minimizarea riscurilor pentru pacient. De exemplu, tehnicile avansate, cum ar fi CT sau PET, pot oferi informații diagnostice esențiale, dar sunt asociate cu expunerea pacientului la radiații. Radiologul trebuie să ia decizii bazate pe principiul minimizării daunelor, oferind pacienților proceduri care utilizează cele mai mici doze de radiații, fără a compromite precizia diagnosticului [13].

Dilemele etice pot apărea și în situațiile în care rezultatele sunt echivoce și necesită investigații suplimentare. Medicul se confruntă cu provocarea de a evita atât procedurile de diagnostic inutile, cât și riscul de a rata o boală. În acest context, medicul trebuie să ia în considerare interesele pacientului și necesitatea de a minimiza expunerea la radiații, luând decizii bazate pe o evaluare atentă a riscurilor și pe discuții cu alți specialiști [4].

Independența profesională a medicului reprezintă unul dintre principiile etice fundamentale care permit radiologului să ia decizii exclusiv în interesul pacientului. Cu toate acestea, în practica reală, radiologii se pot confrunta cu conflicte de interese legate de aspectele financiare sau administrative ale activității lor.

Radiologii trebuie să își mențină independența în luarea deciziilor profesionale pentru a preveni influențarea practicii clinice de către factori financiar sau alți factori externi. Aceasta este o preocupare deosebită în cazul tehnologiilor de diagnosticare costisitoare, care pot genera venituri semnificative pentru instituția medicală, dar care nu servesc neapărat interesele pacientului [14].

Conflictele de interese pot apărea și în activitățile științifice, atunci când un radiolog este implicat în cercetare. Stimulentele financiare sau dorința de a publica rezultate pentru a-și spori reputația pot compromite obiectivitatea științifică. Acest aspect este deosebit de important în contextul cercetării în domeniul inteligenței artificiale, unde rezultatele științifice pot avea un impact semnificativ asupra deciziilor privind introducerea noilor tehnologii în practica medicală [11].

Concluzii.

Menținerea unui cadru etic în practica radiologică este crucială pentru consolidarea relației de încredere dintre pacient și medic, mai ales în contexte în care riscul expunerii la radiații impune o atenție sporită la siguranța pacientului. Practicile bazate pe respectarea principiilor etice fundamentale – autonomia, binefacerea, echitatea și confidențialitatea – contribuie la construirea unui sistem medical centrat pe pacient și la reducerea riscurilor asociate tehnologiilor radiologice. Literatura de specialitate susține aceste principii ca fundament al unei practici medicale responsabile și eficiente.

Pe lângă acestea, colaborarea interdisciplinară și adaptarea procedurilor radiologice la nevoile specifice ale fiecărui pacient reprezintă elemente indispensabile pentru asigurarea unei îngrijiri medicale de calitate. Radiologia modernă, ca disciplină, implică o interacțiune frecventă cu alți specialiști, de la

oncologi și cardiologi la medici de familie, pentru a asigura interpretări corecte ale rezultatelor și a elabora planuri de tratament individualizate. Adaptarea metodologiilor de diagnostic și includerea diverselor perspective clinice îmbunătățesc nu doar calitatea îngrijirii, dar și eficiența și acuratețea diagnosticului, așa cum recomandă atât Organizația Mondială a Sănătății, cât și Comisia Internațională pentru Protecția Radiologică (ICRP).

Acest studiu subliniază, de asemenea, importanța formării continue în etică pentru radiologi. Pe măsură ce tehnologia medicală avansează rapid, radiologii se confruntă cu provocări noi și complexe, de la protecția datelor pacienților în sistemele digitale până la utilizarea inteligenței artificiale în diagnostic. Formarea continuă îi ajută pe radiologi să rămână la curent cu standardele etice și reglementările în evoluție, dezvoltând totodată abilități de adaptare la cerințele moderne ale practicii medicale.

Mai mult, este esențială crearea unor protocoale clare și accesibile pentru aplicarea acestor principii etice în practică, în special în contextul lucrului cu grupuri vulnerabile de pacienți, cum ar fi copiii, femeile însărcinate și pacienții cu boli cronice. Un accent sporit pe individualizarea procedurilor și utilizarea tehnologiilor care minimizează expunerea la radiații contribuie la o mai bună protecție a sănătății pacienților și la creșterea nivelului de satisfacție în relația medic-pacient.

Prin urmare, o practică radiologică responsabilă și etică trebuie să includă educația continuă, colaborarea interdisciplinară, protecția datelor și personalizarea abordărilor. Numai astfel se poate răspunde adecvat provocărilor aduse de progresele tehnologice și cerințele de protecție a pacienților, asigurând o îngrijire de înaltă calitate și respectând integritatea profesională.

Bibliografie.

1. Alzen, G., Benz-Bohm, G. Radiation Protection in Pediatric Radiology. *Dtsch Arztebl Int.*, vol. 108, no. 24, 2011, pp. 407–414.
2. American College of Radiology. *ACR-SPR Practice Parameter for Imaging Pregnant or Potentially Pregnant Adolescents and Women with Ionizing Radiation*, 2013.
3. Barison, Andrea, et al. Cardiovascular Imaging Research and Innovation in 2023. *European Heart Journal - Imaging Methods and Practice*, vol. 2, no. 1, 2024.
4. Beauchamp, Tom L., Childress, James F. *Principles of Biomedical Ethics*. 8th ed., Oxford University Press, 2019.
5. Daniels, Norman. *Just Health: Meeting Health Needs Fairly*. Cambridge University Press, 2007.

6. European Parliament. *General Data Protection Regulation (GDPR)*. *Official Journal of the European Union*, 2016.
7. Faden, Ruth R., and Tom L. Beauchamp. *A History and Theory of Informed Consent*. Oxford University Press, 1986.
8. Gerke, Sara, et al. Ethical and Legal Challenges of Artificial Intelligence-Driven Healthcare. *Artificial Intelligence in Healthcare*, 2020, pp. 295–336.
9. Greenhalgh, Trisha, et al. Management of Post-Acute COVID-19 in Primary Care. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, vol. 370, 2020.
10. International Atomic Energy Agency. *Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards*, IAEA Safety Standards Series No. GSR Part 3, IAEA, Vienna, 2014.
11. Ioannidis, John P. Why Most Published Research Findings Are False. *PLoS Med.*, vol. 2, no. 8, 2005, e124.
12. Mayo, A. T., & Woolley, A. W. (2016). Teamwork in Health Care: Maximizing Collective Intelligence via Inclusive Collaboration and Open Communication. *AMA journal of ethics*, 18(9), 933–940.
13. Shrimpton, P. C., et al. *National Survey of Doses from CT in the UK: 2003*. The British Journal of Radiology, vol. 79, no. 948, 2006, pp. 968-980.
14. Singer, P. A., E. D. Pellegrino, and M. Siegler. Clinical Ethics Revisited. *BMC Medical Ethics*, vol. 2, 2001, p. 1
15. Smith-Bindman, Rebecca, et al. *Use of Diagnostic Imaging Studies and Associated Radiation Exposure for Patients Enrolled in Large Integrated Health Care Systems, 1996–2010*. JAMA, vol. 307, no. 22, 2012, pp. 2400-2409.
16. Wear, Delese, Kuczewski, Mark G. *The Professionalism Movement: Can We Pause?* The American Journal of Bioethics: AJOB, vol. 4, no. 2, 2004, pp. 1-10.
17. *WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis: Module 4: Treatment - Drug-Resistant Tuberculosis Treatment*. WHO Press, 2020.
18. *WHO Enhancing Radiation Safety Culture in Health Care: Guidance for Health Care Providers*. WHO Press, 2024.

C.Z.U.: 616.24-002.5(07)

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.37>

CARACTERISTICILE TUBERCULOZEI CU MULTIPLE LOCALIZĂRI

¹Adriana NIGULEANU, dr. în șt. med., asist. univer.,¹Cristina GUMENIUC, medic rezident,¹Alina MALIC, dr. în șt. med., conf. univer.,¹Tatiana OSIPOV, asist. univer.,²Evelina LESNIC, dr. în șt. med.,³Raisa CEBAN, ftiziopneumolog,⁴Constantin IAVORSCHI, dr. hab. în șt. med., prof. cercet., acad. al AȘMM,⁴Albina BRUMARU, dr. în șt. med., conf. cercet.,⁴Lidia RÎVNEAC, dr. în șt. med., conf. cercet.,⁴Elena TUDOR, dr. în șt. med., conf. cercet., membru-cor. al AȘMM,¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu“, Chișinău, Republica Moldova²Clinica Medicală „Analitic Med“, Chișinău, Republica Moldova³Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie, Chișinău, Republica Moldova⁴IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc“, Chișinău, Republica Moldovae-mail: adriana.niguleanu@usmf.md

Rezumat.

Tuberculoza (TB) cu multiple localizări (TBML), o formă severă a TB, cu o rată ridicată de mortalitate, în special în populația cu factori de risc recunoscuți, inclusiv infecția HIV și imunodeficiențele de orice origine. Scopul a fost de a analiza datele din sursele existente de literatură referitor la TBML. Au fost studiate

publicații științifice din bazele de date PubMed și Elsevier. Reviul prezentat a inclus date despre situația epidemiologică recentă, conceptele mecanismelor de patogeneză, tabloul clinic, caracteristicile imagistice, rezultatele analizelor de laborator și principiile de tratament ale pacienților cu TBML. Diagnosticul TB multiorganice se bazează pe o abordare multidirecțională care necesită suspiciune clinică și confirmare prin analize complexe, în special bacteriologice sau histologice.

Cuvinte cheie: TB diseminată, TB cu multiple localizări, diagnosticul.

Summary. The features of tuberculosis with multiple locations.

Tuberculosis (TB) with multiple locations (TBML) is a severe form of TB, with a high mortality rate, particularly in the population with recognized risk factors, including HIV infection and immunodeficiencies of any origin. Aim was to analyze the data from existing sources of literature regarding TBML. The scientific publications from PubMed and Elsevier databases were studied. Review presented included data on the recent epidemiological situation, concepts of pathogenesis mechanisms, clinical picture, imaging features, laboratory test results and treatment principles of patients with TBML. The diagnosis of TBML relies on a multidirectional approach that requires clinical suspicion and confirmation by complex analyses, especially bacteriological and histological examinations.

Keywords: disseminated TB, TB with multiple locations, diagnosis.

Резюме. Особенности туберкулеза с множественной локализацией.

Туберкулез (ТБ) с множественной локализацией (ТБМЛ) — тяжелая форма ТБ с высоким уровнем смертности, особенно среди населения с признанными факторами риска, включая ВИЧ-инфекцию и иммунодефициты любого происхождения. Целью публикации был анализ данных существующих источников литературы по ТБМЛ. Были изучены научные публикации в базах данных PubMed и Elsevier. Представленный обзор включил данные о современной эпидемиологической ситуации, представлениях о механизмах патогенеза, клинической картине, особенностях рентгендиагностики, результатах лабораторных исследований и принципах лечения больных с ТБМЛ. Диагноз ТБМЛ основан на разностороннем подходе, который требует клинической настороженности и комплексного подтверждения результатами анализов, особенно бактериологическими или гистологическими.

Ключевые слова: диссеминированный ТБ, ТБ с множественной локализацией, диагностика.

Introducere.

În lume, în 2022, rata estimată a incidenței tuberculozei (TB), cazuri noi, a fost de 133. Raportul global asupra TB (2023) a menționat că majoritatea dintre cazurile noi de TB sunt determinate de factorii de risc majori, precum sărăcia, subnutriția, infecția HIV, tulburările legate de consumul de alcool, fumatul și diabetul zaharat [23]. Conform Raportului global privind TB, 2023, TB a fost a doua cauză principală de deces de un singur agent infecțios, după infecția cu coronavirus (COVID-19) la nivel global, în special în țările dezvoltate, și a cauzat aproape de două ori mai multe decese decât HIV/SIDA în 2022 [23]. TB atacă preponderent plămânii, dar printre alte sisteme de organe afectate se includ: respirator, gastrointestinal, limforeticular, nervos central, musculo-scheletic, reproductiv, cutanat, hepatobiliar, etc. [7, 18, 20, 21]. TB – o boală multisistemică, caracterizată print-ro prezentare variabilă, comună cu alte boli [20].

TB pulmonară diseminată (TPD) reprezintă o formă severă de TB care se dezvoltă frecvent în rezultatul răspândirii hematogene și limfatice a MBT la persoanele adulte cu sistem imunitar compromis [16]. Diseminarea hematogenă de obicei este asociată cu dezvoltarea TB cu multiple localizări. TB extrapulmonară (TBEP) poate apărea într-o 1/5 din toate cazurile de TB [22], uneori în absența dovezilor histologice și radiologice de afectare pulmonară. TB miliară, un tip de TBD, reprezintă o formă progresivă și extinsă de TB [7] și implică în proces patologic mai multe organe, chiar dacă constatările patologice sau radiologice clasice sunt absente [7, 8]. Diagnosticul TBML reprezintă o provocare pentru specialiștii din domeniul sănătății. În ciuda terapiei aplicate la pacienții cu TBD este raportată o rată ridicată de mortalitate cuprinsă între 25% și 30% [7].

Datele publicate în literatură subliniază importanța depistării timpurii a proceselor patologice pentru stabilirea diagnosticului de TB, în vederea inițierii tratamentului eficient cât mai curând posibil, pentru a îmbunătăți rata de vindecare și reduce răspândirea TB, inclusiv a TB rezistente la medicamente [7, 16, 22].

Scopul articolului a fost de a analiza datele din sursele existente de literatură referitor la TB cu multiple localizări.

Materiale și metode.

Au fost realizată o analiză a literaturii publicate în bazele de date PubMed și Elsevier. Criteriile de includere au fost articolele științifice publicate în ultimii 10 ani referitoare la TB cu multiple localizări.

Rezultate și discuții.

Tuberculoza, o boală transmisibilă preponderant pe cale aeriană, reprezintă o amenințare continuă

pentru sănătatea publică la nivel mondial, în special în țările cu o povară mare de TB. Peste 10 milioane de oameni continuă să se îmbolnăvească anual de TB. A fost estimat că aproximativ un sfert din populația globală a fost infectată cu MBT [23].

OMS a raportat cel mai mare număr de persoane nou diagnosticate cu TB (7,5 milioane) la nivel global în 2022, comparativ cu perioada pre-COVID-19 din 1995 (7,1 milioane), probabil din cauza întârzierilor în diagnostic și tratament cauzate de perturbările legate de COVID, care au afectat accesul la și furnizarea serviciilor de sănătate [23].

Cazurile de TB cu diseminare sistemică (limfatică, hematogenă) în mai multe organe simultan este rară [16]. Incidența globală a TBML nu este estimată. Centrul European pentru Prevenirea și Controlul Bolilor (2022) a raportat o proporție a TBEP de 21,5% în 2020 [17]. Long și coautorii au raportat că TBEP constituie 15-20% din toate cazurile de TB și concomitent cu TB pulmonară TBEP apare în 10% din cazuri, mai frecvent la persoanele HIV-pozitive (40-50%) și alte persoane imunocompromise (cu nivelul de CD4 scăzut) și copiii mici [11]. Incidența persoanelor care au trăit cu HIV a constituit 6.3% din toate cazurile TB în 2022 [23].

În cazurile când forțele nespecifice ale gazdei nu elimină *Mycobacterium tuberculosis* (MBT), în decurs de 3-8 săptămâni după expunere se dezvoltă imunitatea mediata celular (limfocitele Th1) specifică – reacția de hipersensibilitate de tip întârziat ca urmare a răspunsului imun persistent la stimularea antigenelor MBT [6, 12]. Ca rezultat se formează granulomul primar specific pentru delimitarea celulelor afectate [2] și prevenirea diseminării MBT [6]. Dezvoltarea granulomului semnifică un proces tranzitor al imunității de la rezistență (față de MBT) la toleranță [1, 2]. MBT „dormante” cu virulența scăzută pot persista în granulom timp îndelungat, iar leziunea ulterior se calcifică [6]. Infecția și dezvoltarea imunității mediate celular sunt de obicei asimptomatice și orice simptome care apar sunt autolimitate. O proporție redusă de persoane infectate poate dezvolta reacții de hipersensibilitate – eritem nodos, conjunctivită flictenulară [10, 14]. În pofida stimulării răspunsului imun, 3-5% dintre persoanele infectate [23] vor dezvolta TB activă timpuriu și 5-10% – de-a lungul vieții [6, 12] și evoluția infecției TB spre TB activă depinde de statutul sistemului imunitar al gazdei [10, 12, 14].

Factorii de risc pentru TB activă includ: istoricul de TB activă și tratamentul pentru TB activă, sexul și vârsta, în special sugarii (50%) și copiii sub 5 ani, tinerii adulți (în special femeile); adulții mai în vârstă (în special bărbații); reinfectarea exogenă recentă

(contact TB), expunerea redusă la lumina soarelui, deficiența de vitamina D și malnutriția [4, 23].

Diseminarea MBT în mai multe organe și dezvoltarea TBML apare în rezultatul: – progresiei timpurii a TB primare pe fundal de imunosupresie (TB miliară) [6]; – reactivării infecției TB din sechelele post-TB primare cu localizare pulmonară [11, 13] sau extrapulmonară; – răspândirii directe din organele adiacente, ganglionii limfatici afectați, – sau din cauza iatrogenă (post-operator după intervenție chirurgicală asupra organului afectat) [6, 8, 10, 21].

În cazurile de TB gastrointestinală MBT pot fi răspândite hematogen și prin extinderea din tractul gastrointestinal prin ingestia de spută sau alimente infectate (*M. bovis*) [21].

Specialiștii în practica medicală se confruntă cu dificultăți de diagnostic al TBML. Strict necesară este suspiciunea clinică ridicată față de afectarea TB a altor organe decât plămânii în asociere cu analiza complexă a rezultatelor examinărilor diagnostice clinice și paraclinice sugestive pentru TB activă [7, 22].

Există un risc sporit de diagnostic eronat [5] din cauza manifestărilor clinice variabile și nespecifice prezentate de simptomele generale ale sindromului de intoxicație concomitent cu gradul diferit de afectare a funcțiilor organelor implicate/afectate [21], precum și de sensibilitatea redusă a examenului microscopic și testelor bacteriologice (în special la pacienții cu TBEP, la pacienții HIV-pozitivi), care sunt consumatoare de timp, iar pattern-ul miliar în cazul examinărilor imagistice pulmonare poate fi absent sau poate fi greu de detectat la debutul bolii [7].

Diagnosticul TBML poate fi confirmat prin următoarele investigații: – examenul imagistic – radiologic (TBP, TB osteo-articulară), tomografia computerizată CT cu sau fără contrast (pulmonar, abdominal, cerebral), PET CT – combină tomografia cu emisie de pozitroni (pentru diagnosticul diferențial cu boli oncologice) [2, 7, 19], – rezonanța magnetică (TB osteo-articulară, țesuturi moi, creier) [7], ecografia (abdominală, cavității pleurale) [9, 19]; – electrocardiografia, ecocardiografia [7]; – microscopia (BAAR) și examenul bacteriologic (MBT) pe mediul solid Lowenstein-Jensen și pe mediul lichid BACTEC MGIT960 al sputei sau altor lichide (pleural, cefalorahidian (LCR), peritoneal; urină; lavajul bronhoalveolar/LAB) și testul de sensibilitate fenotipic [7, 19]; – teste molecular-genetice inclusiv XpertMBT/RIF (spută, LAB, aspiratul ganglionilor limfatici (GL, biopsia GL, lichidul pleural, peritoneal, pericardic, synovial, urină), Xpert Ultra (LCR), PCR; – biopsia cu examinări histologice (pleurală, pulmonară, peritoneală, hepatică, osoasă,

ganglionilor limfatici, etc.) [7]; – fibrobronhoscopia (LAB, biopsia) [7]; examinări serologice – teste IGRA de detecție a interferon-gamma [7]; – testul LF-LAM bazat pe detectarea antigenului micobacterian lipoarabinomannan în urină; – teste de rutină: hemoleucograma, sumarul urinei, teste biochimice, inclusiv proteina C reactivă, adenzin-dezaminaza (ADA), lactatdehidrogenaza (LDH) (lichid pleural, peritoneal, pericardic, LCR), nivelului proteic și raportul în ser și lichide [7, 18, 21]; – echilibrul acidobazic și hidro-electrolitic; – testul la markerii HIV (testul Elisa); – coagulograma (sindromul coagulării intravasculare diseminate) [21]; – anticorpi anti-TB în sânge integral, ser, plasmă [5]; – examenul oftalmologic, oftalmoscopia (uveita TB); – testul tuberculinic [7] nu are relevanță clinică; și altele.

TBML frecvent având o evoluție progresivă, necesită confirmarea promptă a diagnosticului, aplicarea testelor moderne de investigație și tratament îndelungat [7]. Complicațiile TBML includ: anemie, CID sindrom, meningita TB, tuberculoame cerebrale, sindromul de disfuncție multiplă de organe (MODS), glomerulonefrită, bronșiectazii, fibroză pulmonară, insuficiența respiratorie, cordul pulmonar, fibrotoraxul, pneumotoraxul, empiemul, amiloidoza, etc. [7, 18, 19, 21].

Concluzii.

TBML reprezintă o formă severă a TB, cu o rată ridicată a mortalității, în special în populația cu factorii de risc recunoscuți, inclusiv infecția HIV și imunodeficiențele de orice origine. Diagnosticul TBML este dificil, iar erorile în depistarea precoce și întârzierea inițierii tratamentului contribuie la o evoluție progresivă și prognostic nefavorabil. Diagnosticul TBML necesită un grad ridicat de vigilență clinică și este bazat pe o abordare multidirecțională și confirmare prin examinări complexe moderne, în special bacteriologice sau histologice.

Bibliografie.

1. Cadena A.M., Fortune S.M., Flynn J.L. *Heterogeneity in tuberculosis*. Nat. Rev. Immunol., 2017; 17(11):691-702.
2. Chung E.S., Johnson W.C., Aldridge B.B. *Types and functions of heterogeneity in mycobacteria*. Nat. Rev. Microbiol., 2022; 20(9):529-541.
2. Hang T.-X., Fang G., Huang Y., Hu C.-M., Chen W. *Misdiagnosis of a multi-organ involvement hematogenous disseminated tuberculosis as metastasis: a case report and literature review*. Infect. Dis. of Poverty, 2020; 9(1):66.
4. Heffernan C., Rowe B.H., Long R. *Engaging frontline providers: an important key to eliminating tuberculosis in Canada, and other high-income countries*. Can. J. Public Health, 2021; 112(5):872-876.

5. Hu M.A. *Case of Multi-Organ Tuberculosis Misdiagnosed as Lung Cancer and a Literature Review*. Cancer Manag. Res., 2023; 15:1395-1400.
6. Hunter R.L. *The pathogenesis of tuberculosis—the Koch phenomenon reinstated*. Pathogens, 2020; 9(10):813.
7. Khan F.Y. *Review of literature on disseminated tuberculosis with emphasis on the focused diagnostic workup*. J. Family Community Med., 2019; 26(2):83-91.
8. Khan F.Y., Dosa K., Fuad A., et al. *Disseminated tuberculosis among adult patients admitted to Hamad general hospital, Qatar: A five year hospital based study*. Mycobact. Dis., 2016; 6(212):2161-1068.
9. Khan F.Y.A. *Peritoneal tuberculosis: Advances and controversies*. Libyan J. of Med. Sciences, 2018; 2(1):3-7.
10. Long R., Asadi L., Heffernan C., et al. *Is there a fundamental flaw in Canada's post-arrival immigrant surveillance system for tuberculosis?* PLoS One, 2019; 14(3): e0212706.
11. Long R., Divangahi M., Schwartzman K. *Chapter 2: Transmission and pathogenesis of tuberculosis*. Can. J. of Res. Crit. Care, and Sleep Med., 2022; 6(sup1): 22-32.
12. Lynn S.Z. *The World Health Organization Recommended TB Diagnostic Tools*. Tuberculosis, 2018; 2:1-90.
13. Martini K., Loubet A., Bankier A., et al. *Nodular reverse halo sign in active pulmonary tuberculosis: A rare CT feature?* Diagn. Interv. Imaging., 2020; 101(5): 281-287.
14. Menzies D. *Canadian Tuberculosis Standards 8th edition: What's new? And what's next?* Can. J. of Res., Crit. Care, and Sleep Med., 2020; 6(6):333-336.
15. Menzies, N.A., Wolf, E., Connors D., et al. *Progression from latent infection to active disease in dynamic tuberculosis transmission models: a systematic review of the validity of modelling assumptions*. The Lancet Infect. Dis., 2018; 18(8): e228-e238.
16. Ribeiro S., Trabulo D., Cardoso C., et al. *Disseminated Tuberculosis in an Immunocompetent Patient: The Answer is in the Liver*. GE - Portuguese J. of Gastroenterol., 2016; 23(4): 208-213.
17. Rolo M., González-Blanco B., Reyes C.A., et al. *Epidemiology and factors associated with Extra-pulmonary tuberculosis in a Low-prevalence area*. J. Clin. Tuberc. Other Mycobact. Dis., 2023; 32: 100377.
18. Sharma S.K., Mohan A. *Miliary Tuberculosis*. Microbiol. Spectr., 2017; 5(2) [online].
19. Shaw J.A., Diacon A.H., Koegelenberg C.F. *Tuberculous pleural effusion*. Respirology, 2019; 24(10): 962-971.
20. Tobin E.H., Tristram D. *Tuberculosis*. [Updated 2024 Aug 11]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441916/>
21. Vohra S., Dhaliwal H.S. *Miliary Tuberculosis*. [Updated 2024 Jan 30]. StatPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562300/>
22. Zhan Y., Li B., Huo Y., et al. *A case of multiple organ tuberculosis*. Radiology of Infect. Dis., 2018; 5(1): 50-54.
23. World Health Organization. *Global tuberculosis report 2023*: WHO. 2023.

Publicație realizată în cadrul Programului instituțional de cercetare pentru anii 2024-2027, 120101 Particularități clinico-imunogenetice și microbiologice ale tuberculozei cu localizări multiple.

C.Z.U.: 616-002.5-085

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.38>

NOI ABORDĂRI ÎN TRATAMENTUL TUBERCULOZEI DROGREZISTENTE

Evghenia CULA, ftiziopneumolog, doctorandă

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

e-mail: mdevghenia@gmail.com

Rezumat.

Tuberculoza drogrezistentă (TB MDR), rezistentă la izoniazidă și rifampicină, continuă să fie una dintre cele mai importante amenințări în adresa controlului epidemiei de TB. În ultimii ani, s-au înregistrat progrese promițătoare în paradigma tratamentului TB MDR: noi medicamente și-au demonstrat activitatea împotriva *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) și mai multe regimuri scurte, integral orale pentru tratarea TB MDR au prezentat rezultate promițătoare. Scopul acestei revizuii cuprinzătoare este de a rezuma regimurile recomandate de OMS pentru tratarea TB MDR și, de asemenea, rezumăm noile perspective privind tratamentul pacienților cu TB MDR.

Cuvinte cheie: tuberculoza, TB MDR, tratament.

Summary: Recent advances in the treatment of drug resistant tuberculosis.

Multidrug-resistant (MDR TB) tuberculosis (TB), resistant to isoniazid and rifampicin, continues to be one of the most important threats to controlling the TB epidemic. Over the last few years, there have been promising advances in the paradigm of MDR TB treatment: new drugs have shown activity against *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) and several all-oral short regimens to treat MDR TB have shown promising results. The purpose of this comprehensive review is to summarize the recommended regimens to treat MDR TB, and we also summarize new insights into the treatment of patients with MDR TB.

Keywords: tuberculosis, MDR TB, treatment.

Резюме: Новые подходы в лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза.

Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ TB), резистентный к изониазиду и рифампицину, остается одной из важнейших угроз для контроля эпидемии туберкулеза. За последние несколько лет в парадигме лечения МЛУ TB произошли многообещающие сдвиги: новые препараты показали активность против *Mycobacterium tuberculosis* (MBT), а несколько коротких схем лечения МЛУ TB показали многообещающие результаты. Целью данного комплексного обзора является обобщение рекомендуемых ВОЗ схем лечения МЛУ TB, а также изложение новых взглядов на лечение пациентов с МЛУ TB.

Ключевые слова: туберкулез, TB МЛУ, лечение.

Introducere.

Tuberculoza (TB) rămâne o problemă de sănătate publică la nivel global și este una dintre cele mai răspândite cauze de deces printre bolile transmisibile din lume. În anul 2022, se estima că 10,6 milioane de oameni vor dezvolta TB și 1,3 milioane vor deceda din cauza bolii. Pentru anul 2022, au fost estimate aproximativ 410.000 de cazuri noi de tuberculoză drogrezistentă sau rezistentă la rifampicină (TB MDR/RR). În timp ce toate aceste cazuri, ar fi fost eligibile pentru un regim de tratament pentru TB MDR/RR, de către țări au fost raportate doar 175.650 de cazuri incluse în tratament. Răspândirea tuberculozei rezistente la medicamente (TB MDR) reprezintă o amenințare pentru sănătatea publică la nivel global, cu consecințe grave pentru cei afectați.

Deși s-a înregistrat o scădere a incidenței și mortalității prin TB în ultimii ani, suntem încă departe

de a atinge obiectivele globale privind TB propuse de OMS în strategia „End TB” lansată în anul 2015, care vizează reducerea numărului absolut de decese cauzate de TB cu 95% și a numărului absolut de cazuri noi de TB cu 90% până în anul 2035 [1].

Conform Raportului Global TB 2024, publicat de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) pe 29 octombrie 2024, la nivel mondial, în anul 2023, 79% din persoanele diagnosticate cu tuberculoză pulmonară confirmată bacteriologic au fost testate pentru rezistența la rifampicină, (73% în 2022, 69% în 2021 și considerabil mai bine decât nivelul pre-pandemic de 62% în 2019). În regiunea europeană a OMS, aproximativ jumătate din cazurile estimate de TB MDR/RR sunt diagnosticate: 34 630 de cazuri notificate față de un număr estimat de 61 500. Majoritatea (85%) a cazurilor de TB sunt raportate de către 18 țări din Europa de Est și Asia Centrală,

țări cu prioritate ridicată în cadrul OMS, Regiunea Europeană [2,3]. Din aceste 18 țări, 13 sunt din spațiul post sovietic (Armenia, Azerbaidjan, Belarus, Georgia, Kazahstan, Kârgâzstan, Letonia, Lituania, Republica Moldova, Tadjikistan, Turkmenistan, Ucraina și Uzbekistan). Managementul pacienților cu tuberculoză TB MDR/RR este o provocare clinică majoră datorită complexității diagnosticului, duratei tratamentului, frecvenței reacțiilor adverse și costului ridicat al medicamentelor [4].

Scopul studiului este de a rezuma principalele scheme utilizate pentru tratamentul TB RR/DR, recomandate de OMS.

Materiale și metode.

În acest studiu au fost utilizate publicații științifice recente și acte normative din baze de date precum: PubMed, Google Scholar, Science Direct și Cochrane Library, alături de rapoartele OMS. Au fost analizate rezultatele studiilor, privind schemele utilizate pentru tratamentul TB MDR/RR. Metodele principale au inclus analiza de conținut a literaturii pentru tratamentul TB MDR/RR.

Rezultate și discuții.

În ultimii zece ani, cercetările aprofundate, privind noi medicamente și regimuri pentru tratarea tuberculozei, au deschis calea pentru dezvoltarea și evaluarea mai multor regimuri noi. Dovezile generate de aceste cercetări au oferit o bază științifică solidă pentru ca Organizația Mondială a Sănătății (OMS) să își actualizeze documentele de politici, care au fost adoptate treptat de către țări. Utilizarea de medicamente noi și modificate, cum ar fi Bedaquilinum, Pretomanidum, Linezolidum și Delamanidum, trecerea de la regimurile mai vechi pe bază de injectabile la regimuri de medicamente cu administrare totalmente orală, au condus la îmbunătățire considerabilă a ratei de succes a tratamentului pentru persoanele cu TB MDR/RR. La nivel global, în anul 2022, la pacienții cu TB MDR/RR, care au început tratamentul în 2021, rata de succes a tratamentului a fost de 63%, reflectând o majorare esențială de la 50% în 2020.

Până în anul 2016, tratamentul TB MDR se baza pe un medicament injectabil plus o fluorochinolona (moxifloxacin, levofloxacin sau gatifloxacin) cu o durată de 18-20 de luni sau mai mult [5]. În anul 2016, ghidurile OMS de tratament pentru TB MDR, în baza rezultatelor a mai multor studii publicate, care au inclus cohorte de pacienți cu TB MDR tratați cu regimuri de tratament cu o durată cuprinsă între 9 și 12 luni, au recomandat pentru prima dată utilizarea unui regim de tratament de scurtă durată la pacienții selectați [6, 7, 8, 9]. În plus, schema de tratament includea un medicament injectabil și Isoniazidum în

doze mari, acestea fiind responsabile pentru o frecvență înaltă de reacții adverse, inclusiv tulburări auditive și renale. Mai multe studii au evaluat un nou regim de medicamente cu o durată mai scurtă și administrare integral orală (fără utilizarea unei aminoglicozide injectabile), cu rezultate încurajatoare. Ca rezultat, noile directive ale OMS pentru tratamentul TB MDR/RR s-au schimbat substanțial [10]. Încercările de a reduce durată tratamentul și de a utiliza o combinație de medicamente, care este mai ușor de tolerat, mai eficientă și mai puțin costisitoare au început încă din anii 90[8]. Ca urmare, un regim de tratament destul de standardizat, care durează 9-12 luni, a fost dezvoltat și studiat la pacienți selectați din diferite țări.

Începând din anul 2018, OMS a recomandat regimuri integral orale pentru tratamentul TB MDR/RR, ceea ce a fost un progres istoric, comparativ cu regimurile anterioare, care includeau preparate injectabile [11]. Cele mai recente recomandări pentru tratamentul tuberculozei rezistente la medicamente includ trei grupuri de regimuri [12, 13]. Primul grup constă din două regimuri de 6 luni; toate medicamentele sunt cu administrare orală, și sunt recomandate pentru persoanele cu TB MDR/RR (cu sau fără rezistență la fluorochinolone). Al doilea grup include mai multe regimuri de tratament de scurtă durată, integral orale, cu o durată de 9 luni, recomandate pentru persoanele cu TB MDR/RR, care nu au rezistență confirmată la nici una din fluorochinolone. Al treilea grup conține regimuri cu o durată de 18-20 luni, care pot include un medicament injectabil (Amikacină). Regimurile din primul grup, cu o durată de 6 luni, sunt prioritare pentru tratamentul TB MDR/RR, în timp ce regimurile din grupul trei sunt recomandate ca o ultimă soluție.

În prezent, în Republica Moldova, pentru tratamentul tuturor cazurilor de TB, inclusiv și cele cu TB MDR/RR se utilizează Protocolul Clinic Național „TB la adult”, aprobat prin ordinul MS nr. 121 din 31.01.2024 și Protocolul Clinic Național „TB la copil”, aprobat prin ordinul MS nr. 970 din 03.11.2023. Ambele protocoale au fost revizuite și actualizate în conformitate cu cele mai recente recomandări ale OMS. La inițiativa OMS, începând cu luna septembrie, anul 2020, în Republica Moldova, a fost lansat studiul operațional(SO) regional „Evaluarea eficacității și siguranței regimurilor scurte de tratament modificate (mSTR) a TB MDR/RR, cu utilizarea medicamentelor doar cu administrare orală”. Schemele scurte de tratament pentru TB RR (mSTR), modificate complet, propuse în cadrul studiului actual, sunt elaborate în baza recomandărilor OMS din anul 2019, privind compoziția regimului și numărul de medicamente eficiente, în care se

utilizează toate medicamentele din grupul A, grupul B și Delamanidum din grupul C [14]. Durata tratamentului a fost selectată pe baza dovezilor disponibile, 9 luni (39 săptămâni) de tratament și 12 luni de monitorizare după încheierea tratamentului.

Cele mai recente recomandări, bazate pe dovezi, pentru tratamentul TB MDR/RR și TB pre-XDR, au fost publicate de OMS în luna iunie, 2024 [13]. Actualizarea din anul 2022 a ghidurilor de tratament al TB MDR/RR, a inclus și a priorizat un nou regim de 6 luni – BPaLM, ca tratament de elecție pentru pacienții eligibili [10]. Noul regim BDLLfxC, va permite extinderea utilizării regimurilor de 6 luni pentru copii, adolescenți și femeile însărcinate, care nu pot beneficia de regimul BPaLM recomandat în prezent, din cauza absenței datelor de siguranță și de dozare pentru Pretomanidum [13].

Concluzie.

În ultimii ani, s-au produs schimbări semnificative în tratamentul TB MDR/RR. Există medicamente noi și au fost elaborate mai multe regimuri scurte, integral orale, cu rezultate încurajatoare. Disponibilitatea și accesibilitatea medicamentelor, care compun aceste regimuri, este esențială pentru tratarea cu succes a pacienților, cu minimalizarea riscului de dezvoltare a rezistenței. Pacienții cu TB MDR/RR beneficiază de o vigilență sporită prin monitorizare atentă în ceea ce privește răspunsul la tratamentul administrat, în scopul identificării timpurii a reacțiilor adverse și evitarea modificării regimului de tratament din cauza toxicității.

Bibliografie.

- World Health Organization Implementing the End TB Strategy. Antimicrob. Agents Chemother. 2014; 58:7250–7257.
- World Health Organization Regional Office for Europe. Roadmap to prevent and combat drug-resistant tuberculosis: the Consolidated Action Plan to Prevent and Combat Multidrug- and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in the WHO European Region, 2011–2015 5 p.
- European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2023–2021 data. Stockholm, Sweden; and Copenhagen, Denmark: ECDC & WHO Regional Office for Europe, 2023, 15 p.
- Kohler S, et al. *The contribution of drug import to the cost of tuberculosis treatment: A cost analysis of longer, shorter, and short drug regimens for Karakalpakstan, Uzbekistan*. PLoS Glob Public Health 2022;2(8): e0000567.
- World Health Organization. WHO Treatment of Tuberculosis Guidelines. 4th ed. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2010, 84 p.
- Falzon D., Schünemann H.J., Harausz E., González-Angulo L., Lienhardt C., Jaramillo E., Weyer K. World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. Eur. Respir. J. 2017; 49:1602308.
- van Deun A., Maug A.K.J., Salim M.A.H., Das P.K., Sarker M.R., Daru P., Rieder H.L. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010; 182:684–692.
- Piubello A., Harouna S.H., Souleymane M.B., Boukary I., Morou S., Daouda M., Hanki Y., van Deun A. High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: No relapses. Int. J. Tuberc. Lung Dis. Off. J. Int. Union Against Tuberc. Lung Dis. 2014; 18:1188–1194.
- Kuaban C., Noeske J., Rieder H.L., Aït-Khaled N., Abena Foe J.L., Trébucq A. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon. Int. J. Tuberc. Lung Dis. Off. J. Int. Union Against Tuberc. Lung Dis. 2015; 19:517–524.
- World Health Organization. Who Consolidated Guidelines on Tuberculosis. Module 4: Treatment—Drug-Resistant Tuberculosis Treatment. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2020, 12 p.
- Rapid communication: key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://iris.who.int/handle/10665/275383>).
- WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022, 6 p. (<https://iris.who.int/handle/10665/365308>).
- Key updates to the treatment of drug-resistant tuberculosis: rapid communication, August 2024, 3 p. Geneva: World Health Organization; 2024 (<https://iris.who.int/handle/10665/378472>).
- WHO Consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment, WHO, 2019, 19 p. <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/>
- World Health Organization. Who Consolidated Guidelines on Tuberculosis. Module 4: Treatment—Drug-Resistant Tuberculosis Treatment. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2020, 41 p.

C.Z.U.: [616.24-053.6:614.4]

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.39>

IMPACTUL TUBERCULOZEI LA ADOLESCENȚI ÎN CONTEXTUL ACTUAL AL SĂNĂTĂȚII PUBLICE

Iulia GHELIS, doctorandă,

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: iulia.ghelis@gmail.com

Rezumat.

Tuberculoza (TB) rămâne una dintre principalele cauze de mortalitate și morbiditate la nivel mondial, afectând anual milioane de oameni. Luând în considerație progresele în diagnosticare, tratament și prevenție, TB continuă să fie o provocare majoră în domeniul sănătății publice. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a estimat în rapoartele recente o creștere a incidenței cazurilor noi, în special în regiunile cu resurse limitate și în rândul populațiilor vulnerabile, inclusiv adolescenții. Pandemia de COVID-19 a accentuat această problemă, perturbând accesul la servicii medicale, întrerupând lanțurile de aprovizionare cu medicamente esențiale și provocând întârzieri în diagnostic și tratament pentru mulți pacienți cu TB.

Cuvinte cheie: tuberculoza, adolescenți, morbiditate.

Summary. Impact of Tuberculosis in Adolescents in the Current Public Health Context.

Tuberculosis (TB) remains one of the leading causes of mortality and morbidity worldwide, affecting millions of people annually. Despite advancements in diagnosis, treatment, and prevention, TB continues to be a major public health challenge. The World Health Organization (WHO) has reported a recent increase on the new cases incidence, especially in resource-limited areas and among vulnerable populations, including adolescents. The COVID-19 pandemic has exacerbated this issue by disrupting access to healthcare services, interrupting essential drug supply chains, and causing delays in the diagnosis and treatment of many TB patients.

Keywords: tuberculosis, adolescents, morbidity.

Резюме. Влияние туберкулеза на подростков в современном контексте общественного здравоохранения.

Туберкулёз (ТБ) остаётся одной из ведущих причин смертности и заболеваемости во всем мире, ежегодно затрагивая миллионы людей. Несмотря на достижения в диагностике, лечении и профилактике, туберкулёз продолжает оставаться серьёзной проблемой здравоохранения. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) недавно сообщила о росте числа новых случаев, особенно в регионах с ограниченными ресурсами и среди уязвимых групп населения, включая подростков. Пандемия COVID-19 усугубила эту проблему, ограничив доступ к медицинским услугам, прервав цепочки поставок необходимых лекарств и вызвав задержки в диагностике и лечении многих пациентов с туберкулёзом.

Ключевые слова: туберкулёз, подростки, заболеваемость.

Introducere.

Adolescența este o fază importantă a vieții umane, caracterizată printr-o dezvoltare fizică, cognitivă, socială, emoțională și sexuală rapidă, cu riscuri pentru sănătate, definită de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) ca fiind perioada cuprinsă între 10 și 19 ani. Adolescenți se impart după vîrsta în adolescenți „mai tineri” (10-14 ani) și „mai în vîrstă” (15-19 ani) [1, 2].

Peste 1,2 miliarde (16%) din populația globală sunt adolescenți, cu vârste cuprinse între 10 și 19 ani. În ultimii 20 de ani, ratele mortalității din toate cauzele au scăzut în rândul adolescenților la nivel global, cu cea mai mare scădere la fetele adolescente mai mari (15-19 ani). Cu toate acestea, progresul a fost neomogen în diferite regiuni și grupuri de populație adolescente [1, 2].

Mai multe comorbidități relevante pentru tuberculoză apar în timpul adolescenței, inclusiv infecția cu HIV, diabetul, consumul de substanțe narcotice și afecțiunile de sănătate mintală [3, 4, 5].

Scop.

Analiza impactului tuberculozei asupra adolescenților în contextul sănătății publice actuale, cu accent pe factorii care contribuie la creșterea incidenței cazurilor, obstacolele întâlnite în accesul la servicii medicale și efectele pandemiei COVID-19 asupra diagnosticului și tratamentului.

Materiale și metode.

Au fost analizate cercetările științifice publicate privind tuberculoză la adolescenți, selectate din bazele de date în PubMed, Web of Science, Embase, Hinari și alte surse.

Rezultate și discuții.

Adolescenții, aflați la o etapă critică de dezvoltare fizică și psihosocială, prezintă caracteristici unice în ceea ce privește susceptibilitatea la TB. Această grupă de vârstă, adesea neglijată în strategiile de sănătate publică, are o incidență mai mare de cazuri de TB comparativ cu copiii mai mici, dar este deseori diagnosticată și tratată mai tardiv [4]. Adolescenții se confruntă, de asemenea, cu un risc crescut de întrerupere a tratamentului, ceea ce contribuie la o rată mai mare de recăderi și dezvoltarea rezistenței la medicamente. Factorii sociali, cum ar fi presiunea de grup și stigmatizarea, pot influența negativ accesul lor la asistența medicală și aderența la tratament [4, 6, 7].

Adolescenții au particularități fiziologice care influențează răspunsul organismului la infecția tuberculoasă. Pe măsură ce organismul lor trece prin schimbări semnificative în perioada pubertății, imunitatea poate fi temporar compromisă, ceea ce poate facilita instalarea și progresia infecției tuberculoase. Sistemul imunitar al adolescenților, deși dezvoltat, se poate confrunta cu provocări suplimentare atunci când este afectat de factori precum nutriția inadecvată, stresul psihosocial și lipsa activității fizice regulate. În acest context, infecția cu *Mycobacterium tuberculosis* poate evolua rapid de la o formă latentă la una activă, cu manifestări clinice severe [2, 3, 10, 11]. Sistemul imunitar al adolescenților este dinamic și încă în curs de maturizare. Aceasta poate influența felul în care corpul lor răspunde la infecția cu *Mycobacterium tuberculosis*. Studiile recente arată că adolescenții pot avea un răspuns imun mai variabil la TB, în special în ceea ce privește activarea macrofagelor și producția de citokine esențiale în limitarea infecției. Această variabilitate poate contribui la o progresie rapidă a bolii în cazurile de imunitate scăzută. Unele cercetări sugerează că adolescenții cu niveluri reduse de vitamina D sau alți micronutrienți esențiali pentru imunitate (cum ar fi zincul și fierul) au un risc crescut de a dezvolta forme active de TB [2, 18].

Pe lângă complicațiile directe ale TB, cum ar fi afectarea plămânilor și a altor organe (cazurile de tuberculoză extrapulmonară), adolescenții pot prezenta și comorbidități care agravează prognosticul. TB la adolescenți este adesea asociată cu alte infecții sau probleme de sănătate, precum HIV, malnutriția sau bolile cronice. La nivel pulmonar, adolescenții cu TB pot dezvolta sechele sau alte leziuni cronice care influențează capacitatea respiratorie pe termen lung, afectând astfel performanța fizică și calitatea vieții [2, 4, 12, 13].

Diagnosticul de TB la adolescenți poate avea consecințe psihologice și sociale profunde. Stigmatizarea asociată cu TB, mai ales în contextul

social al acestei vârste, poate duce la izolarea adolescenților de colegi și prieteni, scăderea stimei de sine și apariția unor probleme de sănătate mintală, precum anxietatea și depresia. În plus, tratamentul TB necesită o aderență strictă la un regim medicamentos de lungă durată, care poate interfera cu programul școlar și activitățile sociale ale adolescenților, generând frustrare și risc de abandon al tratamentului [13, 14, 15].

Această combinație de factori fiziologici, comorbidități și impact psiho-social subliniază importanța unui management adaptat pentru adolescenții cu TB, pentru a preveni complicațiile și a sprijini o recuperare completă [16, 17].

Adolescenții pot ajunge la serviciile de tuberculoză în una din trei modalități: în primul rând pot fi identificați în urma expunerii la *Micobacterium tuberculosis* ca parte a unei investigații de urmărire a contactilor; în al doilea – adolescenții pot prezenta simptome sau semne care ar putea fi compatibile cu un diagnostic de tuberculoză; în al treilea – pot fi trimiși în urma rezultatelor unor investigații care necesită apoi o evaluare pentru boala tuberculoasă. De obicei, aceasta include rezultatele imagistice în care tuberculoza se află pe lista de diagnostic diferențial sau testele imune pozitive, cum ar fi testele de eliberare a interferonului gamma (IGRAs) sau testul cutanat la tuberculină (TST) [2, 3, 5, 15].

La adolescenți, TB se poate manifesta printr-o gamă largă de simptome, care variază de la simptome respiratorii clasice (cum ar fi tuse persistentă, dispnee și durere toracică) la manifestări mai subtile, precum febra, pierderea în greutate și oboseala cronică. Această varietate poate întârzia diagnosticarea și contribuie la dificultatea identificării rapide a bolii [18].

Adolescenții sunt predispuși la dezvoltarea formelor cavitare de TB pulmonară, care sunt mai severe și mai contagioase, prezentând astfel un risc de transmitere crescută în mediul școlar și familial. Ei au în mod frecvent boala „confirmată bacteriologic” (frotiu, cultură sau PCR pozitive), deși boala paucibacilară rămâne frecventă, iar rezultatele negative ale testelor nu exclud tuberculoza. Un diagnostic clinic empiric de tuberculoză rezistență (R) poate fi pus la adolescenții simptomatici în baza expunerii la un pacient index cu tuberculoză rezistentă confirmată bacteriologic, sau a lipsei de ameliorare clinică [6, 10, 19].

Recomandările OMS din 2019 pentru utilizarea medicamentelor noi în tratamentul tuberculozei rezistente se aplică și adolescenților. Pentru adolescenți, aderența la regimul de tratament TB (care poate dura între 6 și 9 luni,) reprezintă o provocare majoră [2, 3, 20, 21, 22].

Pentru a sprijini adolescenții cu TB, este esențial un suport psihologic adecvat, integrat în planul de îngrijire. Consilierea psihologică poate ajuta la reducerea stigmatizării și anxietății, îmbunătățind astfel aderența la tratament și calitatea vieții. O abordare multidisciplinară, care să includă medici, psihologi, asistenți sociali și cadre didactice, este esențială pentru a oferi o susținere completă acestor pacienți [8, 10].

Suportul din partea familiei și comunității joacă un rol crucial în protecția adolescenților împotriva TB. Adolescenții cu un suport social redus sunt adesea mai vulnerabili la impactul bolii, atât din perspectiva fizică, cât și din cea psihologică. Factorii precum stigmatizarea, discriminarea și lipsa susținerii emoționale pot influența modul în care aceștia gestionează boala și aderența la tratament. Familiile care nu au resurse financiare sau acces la informație pot avea dificultăți la nevoile de sănătate ale adolescenților, amplificând astfel riscurile asociate TB. Acești factori socio-economici, de mediu și comportamentali subliniază importanța unei abordări complexe a TB la adolescenți, luând în considerare nu doar aspectele medicale, ci și pe cele sociale și economice [4, 11, 19, 24].

În contextul actual al sănătății publice, politicile și programele de prevenție a TB au început să acorde o atenție mai mare adolescenților, recunoscând vulnerabilitatea acestora. Printre principalele intervenții se numără: Screening-ul și diagnosticarea timpurie, vaccinarea cu BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*), educația pentru sănătate [16, 24].

O abordare integrată, care să încorporeze prevenția și tratamentul TB în cadrul programelor generale de sănătate pentru adolescenți, ar putea spori eficiența intervențiilor. De exemplu, programele de sănătate școlară, care includ vaccinările, educația pentru sănătate mintală și promovarea unui stil de viață sănătos, pot integra și screening-ul pentru TB. În plus, programele de sănătate comunitară pot colabora cu autoritățile locale pentru a oferi servicii mobile de testare și consiliere, asigurând accesul la resurse și informații chiar și în comunitățile izolate [4, 15, 25].

Prin abordări integrate și strategii de prevenție personalizate, politicile de sănătate publică pot contribui semnificativ la reducerea impactului TB în rândul adolescenților și la îmbunătățirea rezultatelor pe termen lung în sănătatea publică [15, 26].

Concluzii.

Adolescența este caracterizată printr-o creștere dramatică a incidenței tuberculozei, un fapt cunoscut încă de la începutul secolului al XX-lea. Majoritatea

adolescenților din lume trăiesc în țări cu venituri mici și medii, unde tuberculoza rămâne o problemă comună. Cu toate acestea, adolescenții nu au fost încă suficient abordați ca o populație distinctă în politicile sau serviciile de tratament pentru tuberculoză, iar dovezile emergente sugerează că modelele actuale de îngrijire nu le satisfac nevoile. Este important să înțelegem mai bine epidemiologia, prevenirea, manifestările clinice, eficacitatea tratamentului pentru gestionarea tuberculozei în rândul adolescenților, inclusiv a celor cu HIV sau cu boală rezistentă la medicamente. Aderența la tratament și pierderea din evidență sunt probleme serioase pentru profesioniștii din domeniul sănătății care gestionează adolescenții cu tuberculoză, în special la cei cu coinfecție HIV și/sau tuberculoză rezistentă.

Bibliografie.

1. WHO operational handbook on tuberculosis Module 1: Prevention Infection prevention and control. 2020.
2. Snow KJ, Sismanidis C, Denholm J, Sawyer SM, Graham SM. *The incidence of tuberculosis among adolescents and young adults: A global estimate*. 2018. p. 24-32.
3. WHO Global accelerated action for the health of adolescents (AA-HA!) guidance to support country implementation. 2023. p. 56-57.
4. Snow KJ, Cruz AT, Seddon JA, Ferrand RA, Chiang SS, Hughes JA, et al. *Adolescent tuberculosis*. 2020. p. 175-183.
5. Martinez L, Cords O, Horsburgh CR, Andrews JR, Acuna-Villaorduna C, Desai Ahuja S, et al. *The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis*. 2020. p.97-103.
6. Chiang SS, Waterous PM, Atieno VF, Bernays S, Bondarenko Y, Cruz AT, et al. *Caring for Adolescents and Young Adults With Tuberculosis or at Risk of Tuberculosis: Consensus Statement From an International Expert Panel*. 2023.
7. Nahid P, Mase SR, Migliori GB, Sotgiu G, Bothamley GH, Brozek JL, et al. *Treatment of drug-resistant tuberculosis an official ATS/CDC/ERS/IDSA clinical practice guideline*. American Thoracic Society; 2019. p. E93-E142.
8. WHO Global tuberculosis report 2023. 2023.
9. Verkuil S, Sekadde MP, Dodd PJ, Arinaitwe M, Chiang SS, Brands A, et al. *Addressing the Data Gaps on Child and Adolescent Tuberculosis*. 2022. p.36
10. Moscibrodzki P, Enane LA, Hoddinott G, Brooks MB, Byron V, Furin J, et al. *The impact of tuberculosis on the well-being of adolescents and young adults*. 2021. p. 134-146.
11. Chenciner L, Annerstedt KS, Pescarini JM, Wingfield T. *Social and health factors associated with unfavourable treatment outcome in adolescents and young adults with tuberculosis in Brazil: a national retrospective cohort study*. 2021. p. 24.

12. Snow KJ, Sismanidis C, Denholm J, Sawyer SM, Graham SM. *The incidence of tuberculosis among adolescents and young adults: a global estimate*. Eur Respir J. 2018;51(2).
13. Cruz AT, Starke JR. *Clinical Worsening in an Adolescent With Pleural Tuberculosis*. 2023.
14. Zvonareva O, Witte S, Kabanets N, Filinyuk O. *Adolescents in a tuberculosis hospital: Qualitative study of how relationships with doctors, caregivers, and peers mediate their mental wellbeing*. 2021. p. 17.
15. Verkuijl S, , Sekadde MP, , Dodd PJ, , et al. *Addressing the Data Gaps on Child and Adolescent Tuberculosis*. 2022. p. 38
16. Suwary L, Frank D, Oswyn G, Rero A, Duke T. *Adolescent health care and perceptions in a provincial hospital in Papua New Guinea*. 2024. p.115-123.
17. Reif LK, Rivera V, Bertrand R, Rouzier V, Kutscher E, Walsh K, et al. *Outcomes across the tuberculosis care continuum among adolescents in Haiti*. 2018. p. 43-48.
18. WHO *Operational handbook on tuberculosis: Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents*. 2022.
19. WHO, *Global accelerated action for the health of adolescents (AA-HA!) guidance to support country implementation*. 2023.
20. WHO *consolidated guidelines on tuberculosis Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents*. p. 101.
21. Oliva Rapoport VE, Altamirano E, Senador L, Wong M, Beckhorn CB, Coit J, et al. *Impact of prolonged isolation on adolescents with drug-susceptible tuberculosis in Lima, Peru: a qualitative study*. 2022. p. 18-20.
22. Sparg T, Petersen L, Mayers P, Rogers C. *South African adolescents' lived experiences of acquired hearing loss following multidrug-resistant tuberculosis treatment*. 2024. p. 156-159.
23. Orel VI, Losovskaya ME, Karasev GG, Bykova VV. *Features of the medico-social help to adolescents in the conditions of tuberculosis sanatorium*. 2019.
24. Valetskyi YM, Nychporuk VO, Valetska RO. *Modern Features of the Epidemiological Situation of Tuberculosis in Ukraine (Review)*. 2024. p.13.
25. Adjablaeva D. *Assessing Quality of Life in Children and Adolescents Diagnosed with Pulmonary Tuberculosis*. 2019. p. 65-72.

C.Z.U.: 616.24-02:615.21.3

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.40>

AFEȚIUNILE PULMONARE INDUSE DE MEDICAMENTE

Eugenia VASILACHE, asist. univer., farmacolog clinician,

Lucia ȚURCAN, dr. în șt. med., conf. univer.,

Lilia PODGURSCHI, dr. în șt. med., conf. univer.,

Ina GUȚU, dr. în șt. med., asist. univer.,

Anastasia CARACAȘ, asist. univer., farmacolog clinician,

Maria MIHALACHI-ANGHEL, asist. univer., farmacolog clinician,

Nicolae BACINSCHI, dr. hab. în șt. med., prof. univer.

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: nicolae.bacinski@usmf.md

Rezumat.

Afecțiunile pulmonare induse de medicamente (APIM) s-au estimat a fi determinate de toxicitatea directă și de toxicitatea mediată imun. Toxicitatea directă poate surveni datorită leziunii directe cauzate de preparatul medicamentos sau prin producerea de metaboliți reactivi, inducerea stresului oxidativ și citotoxicitate directă asupra celulelor epiteliale alveolare și endoteliale cu declanșarea procesului inflamator și a edemului pulmonar. Toxicitatea pulmonară mediată imun se poate prezenta prin reacții alergice, idiosincrazice, infiltrarea celulelor imune și eliberarea de citokine. Afecțiunile pulmonare induse de medicamente pot fi clasificate în acute (sindromul de detresă respiratorie acută, reacții de hipersensibilitate) și cronice (boala pulmonară interstițială, fibroza pulmonară etc.). În geneza afecțiunilor pulmonare induse de medicamente pot fi implicate preparatele antineoplazice (47.69%), cardiovasculare (11.18%), antireumatice (9.98%), antimicrobiene (5.86%), hormonale (5.66%), imunomodulatoare (3.83%), hematologice (3.51%), gastrointestinale (2.53%), analgezice și antiinflamatoare nesteroidiene (2.38%), psihotrope (2.18%), medicamentele cu influență asupra sistemului nervos central (2.01%), urinar (1.05%) și respirator (0.77%).

Cuvinte cheie: afecțiuni pulmonare, toxicitate, reacții adverse.

Summary. Drug-induced lung diseases.

Drug-induced lung injury (DILI) has been estimated to be caused by direct toxicity and immune-mediated toxicity. Direct toxicity can occur due to direct injury caused by the drug preparation or through the production of reactive metabolites, induction of oxidative stress and direct cytotoxicity on alveolar epithelial and endothelial cells with the onset of inflammation and pulmonary edema. Immune-mediated pulmonary toxicity may present as allergic, idiosyncratic reactions, immune cell infiltration and cytokine release. Drug-induced lung diseases can be categorized into acute (acute respiratory distress syndrome, hypersensitivity reactions) and chronic (interstitial lung disease, pulmonary fibrosis, etc.). The genesis of drug-induced lung diseases may involve antineoplastic (47.69%), cardiovascular (11.18%), antirheumatic (9.98%), antimicrobial (5.86%), hormonal (5.66%), immunomodulatory (3.83%), hematologic (3.51%), gastrointestinal (2.53%), analgesic and non-steroidal anti-inflammatory (2.38%), psychotropic (2.18%), drugs with influence on the central nervous system (2.01%), urinary (1.05%) and respiratory (0.77%).

Keywords: lung diseases, toxicity, side effects.

Резюме. Лекарственно-индуцированные заболевания легких.

Лекарственно-индуцированные поражения легких (ЛПЛ) могут быть обусловлены прямой токсичностью и иммуноопосредованной токсичностью. Прямая токсичность может возникать вследствие прямого повреждения, вызванного лекарственным препаратом или путем образования реактивных метаболитов, индукции окислительного стресса и прямой цитотоксичности на альвеолярные эпителиальные и эндотелиальные клетки с развитием воспаления и отека легких. Иммуноопосредованная токсичность легких может проявляться в виде аллергических или идиосинкразических реакций, инфильтрации иммунных клеток и выброса цитокинов. Лекарственно-индуцированные заболевания легких можно разделить на острые (острый респираторный дистресс-синдром, реакции гиперчувствительности) и хронические (интерстициальная болезнь легких, фиброз легких и т.д.). Лекарственно-индуцированные поражения легких могут быть вызваны противоопухолевыми (47,69%), сердечно-сосудистыми (11,18%), противоревматическими (9,98%), противомикробными (5,86%), гормональными (5,66%), иммуномодулирующими (3,83%), гематологическими (3,51%), желудочно-кишечными (2,53%), анальгетическими и нестероидными противовоспалительными препаратами (2,38%), психотропными (2,18%), препаратами, влияющие на центральную нервную систему (2,01%), мочевыделительную (1,05%) и дыхательную систему (0,77%).

Ключевые слова: заболевание легких, токсичность, побочные эффекты.

Introducere.

Afecțiunile pulmonare induse de medicamente (APIM) constituie un spectru larg de tulburări pulmonare cauzate de diverse preparate farmacologice (antitumorale, cardiovasculare, antireumatice, imunodepresive, antibacteriene, antiinflamatoare nesteroidiene, hormonale, psihotrope etc.). S-a constatat, că leziunile pulmonare induse de medicamente constituie un efect advers, deseori nespecific, care poate implica căile respiratorii, parenchimul (alveolele, interstițiul), pleura, sistemul vascular și neuromuscular. Manifestările clinice, radiologice și histologice pot fi variate și se pot prezenta prin pneumonie (boala pulmonară interstițială), pneumonită, fibroză pulmonară, bronhospasm, edem pulmonar non-cardiogen, sarcoidoză, pleurezie, sindromul de detresă respiratorie acută etc. [1, 2, 6, 7, 11, 16, 17].

Etiologia patologiilor pulmonare poate fi diversă și complexă. Apariția simptomelor și sindroamelor clinice pulmonare fără o etiologie clară prezintă o problemă în stabilirea diagnosticului patologiei pulmonare. Înțelegerea și gestionarea APIM este dificilă datorită: manifestărilor comune cu alte patologii pulmonare; imposibilitatea stabilirii cauzale a implicării medicamentelor în patologia pulmonară; utilizarea de durată a multor medicamente pentru tratamentul maladiilor cronice și stărilor patologice în condiții de ambulator, inclusiv a preparatelor din lista medicamentelor eliberate fără prescripție medicală (OTC). Din aceste considerente APIM constituie o problemă din ce în ce mai actuală și necesită o abordare minuțioasă [1, 9].

În literatură s-a stipulat, că APIM pot fi cauzate de circa 350-500 de preparate [2, 11]. Un studiu efectuat în perioada 2004-2021 a constatat că în geneza afecțiunilor pulmonare induse de medicamente (APIM) au fost implicate preparatele antineoplazice (47.69%), cardiovasculare (11.18%), antireumatice (9.98%), antimicrobiene (5.86%), hormonale (5.66%), imunomodulatoare (3.83%), hematologice (3.51%), gastrointestinale (2.53%), analgezice și antiinflamatoare nesteroidiene (2.38%), psihotrope (2.18%), ale medicamente cu influență asupra sistemului nervos central (2.01%), asupra sistemului urinar (1.05%) și respirator (0.77%) [1, 6]. O incidență mai mare de APIM a fost determinată la bărbați, la persoanele peste 60 ani, la pacienții cu afecțiuni pulmonare preexistente și cu o administrare concomitentă de mai multe medicamente, cu o rată de mortalitate până la 36% [2, 8].

S-a constatat, că incidența APIM poate constitui circa 3-5% sau 4,1-12,4 cazuri la un million de persoane. Din aceste considerente, depistarea APIM

constituie o problemă actuală pentru specialiștii din toate domeniile și necesită o examinare minuțioasă a pacientului, cu culegerea anamnezei a preparatelor administrate și o conlucrare cu alți specialiști. Nediagnosticarea reacțiilor adverse, deseori determină inițierea altui tratament medicamentos, cu un impact negativ asupra sănătății pacientului, deja afectat de complicațiile survenite, cât și asupra patologiei de bază. Astfel, prezența febrei, identificarea condensatelor pulmonare se poate aprecia ca o infecție bacteriană, care duce la prescrierea de antibacteriene fără un rezultat pozitiv. Lipsa eficacității la tratament antibacterian poate fi apreciat ca o rezistență la antimicrobiene, conducând la modificarea antibioterapiei, spitalizarea sau prelungirea spitalizării pacientului. În anumite situații apariția unor simptome, precum bronhospasmul poate determina inițierea unui tratament simptomatic (bronholiticele inhalatorii) sau tusea, apreciată ca o bronșită cronică sau boala de reflux pentru care se inițiază tratament sau investigații suplimentare. În aceste cazuri, acestea pot fi induse de administrarea mai multor grupe de medicamente [1, 2, 5, 6, 14, 16].

Cele menționate evidențiază că, apariția unor manifestări pulmonare neclare la pacient necesită o analiză detaliată prin culegerea anamnezei despre medicația administrată, timpul apariției, simptomelor clinice, paraclinice și instrumentale pentru depistarea posibilelor APIM cu elaborarea ulterioară a tacticii de conduită și tratament. Concomitent, este necesară o școlarizare a pacientului referitor la monitorizarea preparatelor medicamentoase administrate pentru a preveni dezvoltarea complicațiilor pulmonare periculoase sau ireversibile la pacient.

Scopul lucrării a constat în analiza și sistematizarea afecțiunilor pulmonare induse de medicamente cu atenționarea medicilor despre particularitățile complicațiilor pulmonare pentru diagnosticarea și interpretarea corectă, și optimizarea conduitei pacienților cu leziuni pulmonare medicamentoase.

Materiale și metode.

Au fost selectate și analizate circa 43 articole din literatura de specialitate în baza de date PubMed în perioada 2000-2024 referitor la afecțiunile pulmonare induse de medicamente în limba română, engleză și rusă cu includerea în bibliografie a 17 surse.

Rezultate și discuții.

Reacțiile adverse pulmonare la medicamente se pot manifesta prin diverse simptome și sindroame clinice care sunt variate de la medicament la medicament [1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 17]. Medicamentele ce provoacă diverse complicații pulmonare au fost grupate după sindroamele clinice specifice (tab.1).

Tabelul 1.

Simptomele și sindroamele clinice pulmonare provocate de medicamente [11].

Simptomul, sindromul	Medicamentul, grupa de medicamente
Bronhospasm	Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IEC), Acetilcisteina, Amiodarona, Aminoglicozidele, Amfotericina B, Acidul acetilsalicilic, Antiinflamatoarele nesteroidiene, Beta-adrenoblocantele, Carbamazepina, Cefalosporinele, Eritromicina, Penicilina, Nitrofurantoină, Propofolul, Respiridona, Suxametoniu, Sulfanilamidele
Tusea	IEC, Amiodarona, Fentanilul, Metotrexatul, Nitrofurantoina, Omeprazolul, Propofolul, Statinele, Steroizii, Sulfanilamidele
Bronșiolită, pneumonie	Amiodarona, Amfotericina B, Carbamazepina, Nitrofurantoina, Cocaina, Anticonvulsivantele, Levetiracetam, Inhibitorii pompei de protoni (IPP), Glucorticoizii inhalatori, Antidiabeticele orale, Antipsihoticele
Pneumonita interstițială	Amiodarona, Metotrexatul, Nitrofurantoina, Metadona, Carbamazepina, Penicilamina, Sulfametoxazol/Trimetoprim, Fenitoina, Amfotericina B
Boli alveolare	Amiodarona, Uleiurile minerale, Acidul acetilsalicilic, Azatioprina, Morfina, Carbamazepina, Nitrofurantoina, Fenitoina, Metotrexatul
Patologii ale pleurei, pleurizii	Amiodarona, Nitrofurantoina, Penicilamina, Hidralazina, Isoniazida, Chinidina, Acidul valproic, Metotrexatul, Anticoagulatele, Bromocriptina, Preparatele tocolitice
Hemoragii parenchima-toase	Amiodarona, Nitrofurantoina, Anticoagulatele, Penicilamina, Chimioterapicele, Penicilina, Propiltiouracilul, Hidralazina, Isoniazida, Streptokinaza, Surfactantul, Montelukastul, Azatioprina
Edem pulmonar noncardiogen	Metadona, Fenotiazida, Protamina, Sulfasalazină, Tocoliticele, Sulfametoxazol/Trimetoprim, Hidroclortiazida, Acidul retinoic (metabolitul vitaminei A), Acidul acetilsalicilic, Opioidel

Tabelul 2.

Manifestări radiografice de boli pulmonare induse de medicamente [10].

Opacități alveolare focale	Opacități alveolare difuze Edem pulmonar	Opacități interstițiale difuze	Noduli pulmonari
Amiodaronă Nitrofurantoină Aspirina Penicilina Sulfonilamide Aspirații de uleiuri minerale	Cocaina Heroină Interleukina-2 Morfina Ritodrina Salicilații Terbutalina	Metotrexat Nitrofurantoina Busulfan Metotrexat Amiodarona Sărurile de aur Oxygen	Amiodarona Bleomicin Ciclosporina Aspirație de uleiuri minerale

Diagnosticul complicațiilor medicamentoase pulmonare poate fi stabilit și în baza datelor instrumentale. Radiografia toracică, tomografia computerizată pot confirma prezența unor modificări pulmonare. Afecțiunile evidențiate radiografic sunt diferite de la medicament la medicament. Astfel, în baza formei, intensității și localizării modificărilor apărute pot fi diagnosticate complicațiile postmedicamentoase pulmonare. La fel au fost grupate medicamentele cu aceleași manifestări radiografice, care sunt redată în tabelul ce urmează (tab.2) [10].

Înțelegerea mecanismului de apariție a complicațiilor pulmonare clarifică apariția și dezvoltarea lor. Mecanismele leziunii pulmonare indusă de medicamente sunt variabile și multifactoriale și includ efecte citotoxice asupra

celulelor endoteliale și capilare alveolare, leziuni pulmonare mediate imun, depunere pulmonară de medicamente, stres oxidativ, și dereglarea sistemului imunitar și altele [2].

Există diverși alți factori ce pot contribui la apariția afecțiunilor pulmonare. Astfel, inhibitorii pompei protonice, care cresc pH-ul gastric, favorizează colonizarea bacteriană și transferul către sistemul respirator. Efectele secundare sedative și anticolinergice ale antipsihoticelor, antiepilepticelor cresc riscul de aspirații pulmonare prin scăderea peristaltismului intestinal. Astfel, cauzele afecțiunilor pulmonare sunt diverse cu mecanisme complexe, iar abordarea corectă a medicației prescrisă pacientului poate preveni complicațiile pulmonare provocate de medicamente [8, 13].

Diagnosticul și tratamentul APIM necesită o abordare multidisciplinară coordonată cu elaborarea unor linii directoare, privind gestionarea acestor pacienți. Recomandările subliniază importanța interacțiunii multidisciplinare (medici de diferite specialități și farmacologi clinicieni) în diagnosticul și managementul APIM prin: examinarea fizică și anamneza detaliată a medicației pacientului; determinarea simptomelor vitale și testelor de laborator relevante; testarea instrumentală a funcției respiratorii (spirometrie, tomografie computerizată, investigații imagistice); efectuarea diagnosticului diferențial, inclusiv prin testarea microbiană și serologică. În aceste situații se pot obține date suplimentare referitor la mecanismele ce stau la baza APIM, identificarea biomarkerilor moleculari mai specifici și elaborarea de strategii eficiente. Managementul APIM poate deveni mai eficient prin educația pacienților și implicarea în monitorizarea reacțiilor adverse posibile [3].

Concluzii.

1. Afecțiunile pulmonare induse de medicamente constituie o problema actuală pentru medicină, datorită incidenței în creștere și a numărului de preparate implicate.

2. În etiologia afecțiunilor pulmonare pot fi implicate o gamă variată de grupe de preparate, precum antineoplazice, cardiovasculare, antireumatice, antimicrobiene, hormonale, imunomodulatoare, hematologice, gastrointestinale, analgezice și antiinflamatoare nesteroidiene, psihotrope, medicamentele cu influență asupra sistemului nervos central, urinar și respirator.

3. Afecțiunile pulmonare induse de medicamente constituie efecte adverse, deseori nespecifice, care pot implica căile respiratorii, parenchimul (alveolele, interstițiul), pleura, sistemul vascular și neuromuscular.

4. Manifestările clinice, radiologice și histologice pot fi variate și se pot prezenta prin pneumonie (boala pulmonară interstițială), pneumonită, fibroză pulmonară, bronhospasm, edem pulmonar non-cardiogen, sarcoidoză, pleurezie, sindromul de detresă respiratorie acută etc.

5. Evaluarea și analiza preparatelor implicate în etiologia reacțiilor adverse pulmonare va sesiza medicii practicieni în necesitatea abordării patologiei pulmonare induse de medicamente prin monitorizarea eficientă a terapiei medicamentoase.

Bibliografie.

1. Annareddy S., Ghewade B., Jadhav U., Wagh P. *Navigating Drug-Induced Lung Disease (DILD): A Comprehensive Review on Management and Prevention Strategies*. Cureus. 2024 Sep 22;16(9):e69954
2. Bridi G.D.P., Fonseca E.K.U.N., Kairalla R.A. et al. *Drug-induced lung disease: a narrative review*. J Bras Pneumol. 2024;50(4):e20240110.
3. Conte P., Ascierto P.A., Patelli G. et al. *Drug-induced interstitial lung disease during cancer therapies: expert opinion on diagnosis and treatment*. ESMO Open. 2022 Apr;7(2):100404.
4. Gidaris D., Priftis N., Anthracopoulos M. B. *Pulmonary Complications of Drug Therapy*. Respiratory Medicine, 2017 241–262.
5. Gonçalves D., Moura R., Ferraz C. et al. *Carbamazepine-induced interstitial pneumonitis associated with pan-hypogammaglobulinemia*. Respir. Med. Case Rep., 2012; 5: 6-8.
6. Jiang T., Su H., Xu J. et al. *Drug-induced interstitial lung disease: a real-world pharmacovigilance study of the FDA Adverse Event Reporting System from 2004 to 2021*. Ther Adv Drug Saf. 2024 Jan 27;15:20420986231224227.
7. Jo T., Michihata N., Yamana H. et al. *Risk of drug-induced interstitial lung disease in hospitalised patients: a nested case-control study*. Thorax. 2021 Dec;76(12):1193-1199.
8. Liapikou A., Cilloniz C., Torres A. *Drugs that increase the risk of community-acquired pneumonia: a narrative review*. Expert Opin Drug Saf. 2018 Oct;17(10):991-1003.
9. Matsumoto M., Ito I., Kadowaki S. *Drug-induced interstitial lung disease due to over-the-counter cold medicine taken daily for 25 years: a case report*. J Med Case Rep. 2023 Feb 27;17(1):83.
10. Özkan M., Dweik R.A., Ahmad M. *Drug-induced lung disease*. Cleveland Clinic Journal of Medicine, 2001; 68(9): 636-642.
11. Raghunathan N., Balasubramanian A., Ramalingam R. *Drug Induced Pulmonary Disease-A Mini Review*. Res. J. Pharm. and Tech., 2019; 12(9): 4583-4588.
12. Sato S., Oba T., Ohta H. et al. *Levetiracetam-induced interstitial lung disease in a patient with advanced lung cancer*. Respir Med Case Rep. 2020 Sep 28;31:101241.
13. Taipale H., Lampela P., Koponen M. et al. *Antiepileptic Drug Use Is Associated with an Increased Risk of Pneumonia Among Community-Dwelling Persons with Alzheimer's Disease-Matched Cohort Study*. J Alzheimers Dis. 2019;68(1):127-136.
14. Ufuk F., Bayraktaroğlu S., Rüksan Ütebey A. *Drug-induced lung disease: a brief update for radiologists*. Diagn Interv Radiol. 2023 Jan 31;29(1):80-90.
15. Анаев Э.Х. *Лекарственно-индуцированное интерстициальное заболевание легких: подходы к диагностике и лечению*. Терапевтический архив. 2020; 92 (3): 84–91. doi: 10.26442/00403660.2020.03.000399.

16. Остроумова О.Д., Листратов А.И., Кочетков А.И., Сычёв Д.А. *Лекарственные средства, приём которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированных интерстициальных заболеваний лёгких. Качественная клиническая практика.* 2021;(2):39-51. doi.org/10.37489/2588-0519-2021-2-39-51.
17. Орлова Н. В., Остроумова О. Д., Ших Е. В. и др. *Лекарственно-индуцированные поражения легких противоопухолевыми препаратами: диагностика, особенности клинического течения, факторы риска, дифференциальный диагноз, лечение, профилактика.* ч. 1. Туберкулёз и болезни лёгких. 2021. 99 (7):55-62. doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-7- 55-62.

C.Z.U.: 611.2-036.8:616.24-002-08

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.41>

RECUPERAREA RESPIRATORIE INTEGRATĂ: ABORDĂRI MULTIDISCIPLINARE ȘI REZULTATE CLINICE ÎN MANAGEMENTUL AFECȚIUNILOR PULMONARE CRONICE

^{1,2}Paraschiva POSTOLACHE, dr., conf. univer. habil.,^{1,3}Constantin GHIMUȘ, doctorand, medic specialist pneumolog,^{1,4}Vlad-Florin OIEGAR, doctorand, medic rezident medicină fizică și de reabilitare,⁵Cătălina-Florina OIEGAR, medic rezident pneumologie¹Universitatea de Medicină și Farmacie "Grigore T. Popa", Iași²Spitalul Clinic de Recuperare din Iași, Secția Clinică Recuperare Medicală Respiratorie³Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie, Iași, Clinica I⁴Spitalul Universitar de Urgențe Elias, București⁵Institutul de Pneumoftiziologie "Marius Nasta", Bucureștie-mail: par.postolache@umfiasi.roe-mail: cosghimus@gmail.com

Rezumat.

Recuperarea respiratorie (RR) integrată reprezintă un pilon fundamental în managementul modern al afecțiunilor pulmonare cronice, cu scopul de a îmbunătăți semnificativ calitatea vieții și funcționalitatea globală a pacienților. Conform ultimului ghid American Thoracic Society (ATS) din 2023, recuperarea respiratorie este definită ca un set multidimensional de intervenții, conceput pentru a îmbunătăți starea fizică și psihosocială a pacienților cu boli respiratorii cronice printr-o abordare personalizată [1]. Acest model include un spectru larg de măsuri, menite să reducă simptomele respiratorii, să crească toleranța la efort și să sporească autonomia pacienților, în contextul unei echipe multidisciplinare formate din pneumologi, fizioterapeuți, nutriționiști, psihologi și asistenți sociali etc.[2].

Originile RR pot fi identificate în anii 1960, când antrenamentul fizic era principala strategie terapeutică pentru pacienții cu afecțiuni respiratorii. De-a lungul decadelor, pe măsură ce înțelegerea complexității bolilor pulmonare cronice s-a aprofundat, acest concept a evoluat substanțial, adăugând componente esențiale precum consilierea psihologică, suportul nutrițional, educația și integrarea socială, toate acestea fiind incluse acum în standardele de tratament [3]. Ghidul ATS din 2023 reiterează necesitatea abordării holistice și subliniază rolul central al personalizării programelor de recuperare pentru a răspunde nevoilor individuale ale pacienților [4].

Componenta de antrenament fizic, axată pe recuperarea musculaturii respiratorii și a rezistenței generale, rămâne nucleul oricărui program de RR, având dovezi solide de îmbunătățire a capacității de efort și reducere a dispneei [5]. Educația pacienților ocupă, de asemenea, un loc central, punând accent pe autocontrolul simptomelor, aderarea la tratament și modificarea comportamentelor de risc [6]. Suportul psihologic este crucial, având în vedere prevalența ridicată a depresiei și anxietății la pacienții cu boli pulmonare cronice, iar consilierea nutrițională contribuie la menținerea homeostaziei și a masei musculare, esențiale pentru funcționarea pulmonară optimă [7].

Studiile clinice evidențiază rezultate pozitive ale RR integrate asupra parametrilor clinici și funcționali, incluzând ameliorarea semnificativă a dispneei, creșterea capacității de efort, îmbunătățirea calității vieții și scăderea frecvenței spitalizărilor [2]. Aceste beneficii sunt asociate și cu o reducere a ratei mortalității, oferind dovezi concludente pentru importanța abordării multidisciplinare și a personalizării intervențiilor [3]. În concluzie, RR integrată reprezintă o abordare cuprinzătoare, esențială pentru optimizarea tratamentului pacienților cu afecțiuni pulmonare cronice, având un impact semnificativ asupra evoluției clinice și calității vieții acestora.

Cuvinte cheie: Recuperare respiratorie integrată, afecțiuni pulmonare cronice, abordări multidisciplinare.

Summary. Integrated pulmonary rehabilitation: multidisciplinary approaches and clinical outcomes in the management of chronic lung diseases.

Integrated pulmonary rehabilitation (PR) is a fundamental pillar in the modern management of chronic lung diseases, aimed at significantly improving the quality of life and overall functionality of patients. According to the latest 2023 American Thoracic Society (ATS) guidelines, PR is defined as a multidimensional set of interventions designed to enhance the physical and psychosocial well-being of patients with chronic respiratory diseases through a personalized approach [1]. This rehabilitative model includes a broad spectrum of measures intended to reduce respiratory symptoms, increase exercise tolerance, and enhance patient autonomy within the context of a multidisciplinary team comprising pulmonologists, physiotherapists, nutritionists, psychologists, and social workers [2].

The origins of PR can be traced back to the 1960s, when physical training was the primary therapeutic strategy for patients with respiratory conditions. Over the decades, as the understanding of chronic lung diseases deepened, this concept evolved substantially, adding essential components such as psychological counseling, nutritional support, education, and social integration, all of which are now standard in treatment protocols [3]. The 2023 ATS guidelines emphasize the necessity of a holistic approach and underscore the central role of personalized rehabilitation programs to meet patients' individual needs [4].

Physical training, focused on respiratory muscle rehabilitation and general endurance, remains the core of any PR program, with solid evidence supporting improvements in exercise capacity and reduction of dyspnea [5]. Patient education is also central, emphasizing symptom self-management, treatment adherence, and modification of risk behaviors [6]. Psychological support is crucial, given the high prevalence of depression and anxiety among patients with chronic lung diseases, while nutritional counseling contributes to maintaining homeostasis and muscle mass, essential for optimal pulmonary function [7].

Clinical studies highlight the positive outcomes of integrated PR on clinical and functional parameters, including significant reductions in dyspnea, increased exercise capacity, improved quality of life, and decreased hospitalization rates [2]. These benefits are also associated with a reduction in mortality rates, providing conclusive evidence for the importance of a multidisciplinary approach and personalized interventions [3]. In conclusion, integrated PR represents a comprehensive approach essential for optimizing the treatment of patients with chronic lung diseases, with a significant impact on clinical outcomes and quality of life.

Keywords: Integrated respiratory rehabilitation, chronic lung diseases, multidisciplinary approaches.

Резюме. Комплексная респираторная реабилитация: междисциплинарные подходы и клинические результаты в лечении хронических заболеваний легких.

Интегрированная респираторная реабилитация является важнейшим элементом современного подхода к лечению хронических заболеваний легких, направленного на значительное улучшение качества жизни и общей функциональности пациентов. Согласно последним рекомендациям ATS 2023 года, респираторная реабилитация определяется как многомерный комплекс мероприятий, направленных на улучшение физического и психосоциального благополучия пациентов с хроническими респираторными заболеваниями с применением индивидуального подхода [1]. Эта модель реабилитации включает широкий спектр мер, направленных на уменьшение симптомов со стороны дыхательной системы, повышение толерантности к физической нагрузке и улучшение автономии пациента в рамках мультидисциплинарной команды, состоящей из пульмонологов, физиотерапевтов, диетологов, психологов и социальных работников [2].

Истоки респираторной реабилитации можно проследить в 1960-х годах, когда физическая тренировка была основной терапевтической стратегией для пациентов с респираторными заболеваниями. За прошедшие десятилетия, по мере углубления понимания хронических заболеваний легких, эта концепция существенно эволюционировала, добавив такие важные компоненты, как психологическое консультирование, диетологическая поддержка, образовательные программы и социальная интеграция, которые теперь включены в стандарты лечения [3]. Рекомендации ATS 2023 года подчеркивают необходимость комплексного подхода и выделяют ключевую роль индивидуализированных программ реабилитации, направленных на удовлетворение потребностей каждого пациента [4].

Физическая тренировка, ориентированная на реабилитацию дыхательной мускулатуры и общую выносливость, остается ядром любой программы респираторной реабилитации, что подтверждено улучшением физической выносливости и снижением одышки [5]. Образование пациентов также является важным элементом, акцентирующим внимание на самоконтроле симптомов, соблюдении режима лечения и модификации факторов риска [6]. Психологическая поддержка необходима, учитывая высокую распространенность депрессии и тревожности среди пациентов с хроническими респираторными заболеваниями, а диетологическое консультирование способствует поддержанию гомеостаза и мышечной массы, необходимых для оптимальной работы легких [7].

Клинические исследования подчеркивают положительное влияние интегрированной респираторной реабилитации на клинические и функциональные параметры, включая значительное снижение одышки, повышение толерантности к физической нагрузке, улучшение качества жизни и уменьшение частоты госпитализаций [2]. Эти преимущества также связаны с сокращением уровня смертности, что подтверждает важность мультидисциплинарного подхода и персонализированных вмешательств [3]. В заключение, интегрированная респираторная реабилитация представляет собой всесторонний подход, необходимый для оптимизации лечения пациентов с хроническими заболеваниями легких, оказывая значительное влияние на клинические исходы и качество жизни.

Ключевые слова: Комплексная респираторная реабилитация, хронические заболевания легких, мультидисциплинарные подходы.

Introducere.

Bolile pulmonare cronice reprezintă una dintre principalele cauze de morbiditate și mortalitate la nivel global, având un impact profund asupra sistemelor de sănătate și asupra calității vieții pacienților [8]. Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) și astmul bronșic sunt printre cele mai comune și debilitante afecțiuni respiratorii, iar BPOC a devenit a treia cauză de deces la nivel mondial în 2019 [9]. Prevalența acestor afecțiuni este în continuă creștere, determinată de expunerea pe termen lung la factori de risc multipli, precum fumatul, poluarea atmosferică, expunerea ocupațională și susceptibilitatea genetică [10]. În acest context epidemiologic îngrijorător, recuperarea respiratorie (RR) integrată câștigă o importanță deosebită, fiind recunoscută ca o componentă esențială în abordarea complexă a pacienților cu afecțiuni pulmonare cronice [1].

RR, definită în cadrul ghidurilor American Thoracic Society (ATS) din 2006, 2015 și 2023, se concentrează pe optimizarea funcției respiratorii și pe îmbunătățirea stării generale a pacienților printr-un program structurat, multidisciplinar, adaptat nevoilor specifice ale fiecărui pacient [7]. Aceasta abordează o gamă extinsă de afecțiuni pulmonare, incluzând BPOC, fibroza pulmonară idiopatică, bronșiectaziile, hipertensiunea pulmonară și alte pneumopatii interstițiale difuze, fiecare caracterizată de o afectare progresivă a capacității pulmonare și de o reducere marcată a toleranței la efort [2].

Intervențiile incluse în programele de RR sunt diverse și vizează ameliorarea simptomatologiei respiratorii, îmbunătățirea capacității de efort și recuperarea completă a pacientului, pe multiple planuri. Antrenamentul fizic, o componentă fundamentală a acestor programe, este conceput pentru a ameliora disfuncția musculaturii periferice și respiratorii, contribuind astfel la reducerea dispneei și la creșterea capacității de efort [3]. Educația pacientului reprezintă un alt pilon al recuperării, orientată spre promovarea auto-gestionării simptomelor, aderenței la tratament și modificării comportamentelor de risc [11]. Suportul psihologic este esențial pentru abordarea simptomelor psihoemoționale asociate, cum ar fi anxietatea și depresia, frecvent întâlnite în contextul bolilor cronice respiratorii [12]. În paralel, consilierea nutrițională contribuie la menținerea statusului metabolic și a masei musculare, ambele fiind critice pentru funcționarea pulmonară și pentru capacitatea de efort [13].

Evidențele clinice actuale demonstrează beneficiile substanțiale ale RR integrate în ameliorarea

parametrilor funcționali și simptomatici la pacienții cu afecțiuni pulmonare cronice. Aceste programe au fost asociate cu reducerea dispneei, îmbunătățirea calității vieții, scăderea numărului de spitalizări și reducerea mortalității [5]. Datele sugerează că implementarea unei abordări multidisciplinare, adaptate individual, este esențială pentru maximizarea beneficiilor clinice și funcționale la acești pacienți [14].

În contextul prevalenței în creștere a afecțiunilor pulmonare cronice și al provocărilor asociate cu managementul acestora, recuperarea respiratorie integrată se conturează ca o strategie terapeutică de prim rang, cu un impact semnificativ asupra evoluției bolii și asupra calității vieții pacienților [6].

Istoria recuperării respiratorii

RR, ca domeniu medical dedicat îmbunătățirii funcției respiratorii și a calității vieții pacienților cu afecțiuni pulmonare cronice, a cunoscut o evoluție remarcabilă de-a lungul decadelor. Primele inițiative au apărut în a doua jumătate a secolului al XX-lea, fiind motivate de nevoia de a gestiona simptomele și dizabilitățile provocate de bolile pulmonare cronice. În anii 1960, intervențiile s-au concentrat în principal pe antrenamentul fizic și reducerea simptomelor de dispnee, în lipsa unei înțelegeri aprofundate a mecanismelor implicate în aceste afecțiuni [2].

În aceea perioadă, orașe europene importante, inclusiv Iași, au început să adopte primele tehnici de recuperare respiratorie, cu accent pe exercițiile fizice și consilierea minimă a pacienților. În România, Iașul a devenit un centru recunoscut pentru formarea specialiștilor și pentru implementarea metodelor de RR, grație activităților de cercetare și clinicilor care au susținut dezvoltarea acestei discipline [8, 15, 16]. Programele inițiale, deși rudimentare prin comparație cu standardele actuale, au deschis calea pentru o abordare structurată și multidisciplinară, elemente esențiale în RR modernă.

Dezvoltarea recuperării respiratorii și impactul cercetării

Odată cu avansul tehnologic și îmbunătățirea metodelor de diagnosticare, RR a evoluat considerabil în anii 1980 și 1990, când atenția s-a îndreptat către o abordare multidisciplinară. În această perioadă, au fost adăugate componente precum educația pacientului și consilierea psihologică, recunoscându-se faptul că managementul eficient al afecțiunilor pulmonare cronice necesită mai mult decât ameliorarea simptomatică [8, 16, 17]. Ghidurile internaționale au început să includă standarde pentru recuperarea respiratorie, iar în Iași, aceste progrese au fost adoptate rapid de instituțiile medicale, sprijinite de comunitatea academică a Universității de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” [8, 16].

Această tranziție a fost susținută de cercetări relevante, care au demonstrat beneficiile antrenamentului fizic, ale tehnicilor de respirație și ale suportului educațional în reducerea exacerbărilor și în prelungirea vieții pacienților cu BPOC și alte afecțiuni pulmonare. Studiile desfășurate în centre medicale din Europa și Statele Unite ale Americii au susținut implementarea unor protocoale mai complexe, iar la nivel local, Iașiul a continuat să fie un pionier în recuperarea respiratorie, prin activități de cercetare clinică și prin dezvoltarea de programe pilot [8, 16, 18].

Abordarea integrată a recuperării respiratorii

Începând cu anii 2000, RR a fost recunoscută internațional ca o intervenție esențială pentru pacienții cu afecțiuni pulmonare cronice. ATS și European Respiratory Society (ERS) au stabilit ghiduri comune, punând accent pe o abordare complexă, care să includă antrenament fizic, suport psihologic, consiliere nutrițională și educație a pacientului [7, 8, 16, 19]. În acest context, RR a început să fie considerată o intervenție necesară, aplicată de echipe multidisciplinare.

La Iași, aceste inovații au fost adaptate în cadrul Spitalului Clinic de Recuperare, fiind realizate investiții în echipamente și aparatură avansată pentru monitorizarea pacienților. Cu ajutorul Universității de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” au fost realizate cursuri de recuperare respiratorie atât pentru rezidenți și studenți, cât și pentru clinicieni din întreaga țară, contribuind astfel la educarea unei noi generații de specialiști în pneumologie și RR [8, 16, 20].

Rolul recuperării respiratorii integrate și perspective actuale

Ghidurile ATS/ERS din 2006, 2013, 2015 și cele actualizate în 2023 au subliniat importanța personalizării programelor de RR pentru fiecare pacient, adaptate la specificul bolii și comorbiditățile acestuia. În prezent, RR a devenit o practică esențială pentru îmbunătățirea stării funcționale, a calității vieții și a autonomiei pacienților [20]. În Iași, aceste ghiduri sunt aplicate în mod extensiv în Secția Clinică Recuperare Medicală Respiratorie din cadrul Spitalului Clinic de Recuperare, iar comunitatea medicală a rămas implicată activ în actualizarea și perfecționarea metodelor de RR [7, 8, 16, 21, 22].

Contextul și importanța recuperării respiratorii în practica clinică

Afecțiunile pulmonare cronice reprezintă o provocare majoră la nivel global, cu o prevalență ridicată și un impact profund asupra calității vieții pacienților. Potrivit OMS, bolile pulmonare cronice, în special BPOC, se numără printre primele cauze de

morbiditate și mortalitate la nivel mondial, afectând peste 300 de milioane de persoane [9]. În acest context, RR nu este doar o formă de tratament, ci o intervenție multidimensională menită să abordeze atât aspectele fizice, cât și cele psihoemoționale ale bolii.

În practica clinică, RR este esențială pentru gestionarea simptomelor debilitante asociate acestor boli, cum ar fi dispneea, fatigabilitatea și limitările fizice severe. Pacienții cu afecțiuni pulmonare cronice sunt adesea limitați în activitățile zilnice, iar capacitatea lor de a participa la activități sociale și de a lucra este profund afectată, ceea ce duce la o degradare a calității vieții. RR contribuie la îmbunătățirea stării generale prin creșterea capacității de efort, reducerea simptomelor și restabilirea unui nivel funcțional care permite pacienților să ducă o viață mai activă și mai independentă [1, 16, 21, 23].

De asemenea, RR are un impact semnificativ asupra costurilor asociate îngrijirii pacienților cu afecțiuni pulmonare cronice. Pacienții cu BPOC, de exemplu, prezintă un risc ridicat de exacerbări, care adesea necesită spitalizare și pot duce la complicații severe. Studiile au arătat că RR reduce frecvența exacerbărilor și a spitalizărilor, contribuind astfel la scăderea poverii economice asupra sistemelor de sănătate [2]. Acest beneficiu este deosebit de relevant în țările cu resurse limitate, unde optimizarea costurilor de îngrijire este o prioritate.

În plus, integrarea RR în practica clinică promovează o abordare multidisciplinară a pacientului. Echipa de RR include specialiști în recuperare medicală, pneumologi, fizioterapeuți, nutriționiști, ergoterapeuți, bioingineri, psihologi, asistenți medicali și sociali etc., care colaborează pentru a dezvolta programe individualizate, adaptate nevoilor fiecărui pacient. Această colaborare interdisciplinară îmbunătățește calitatea îngrijirii și permite o monitorizare atentă a progresului pacientului pe tot parcursul programului.

Un alt aspect important este educația pacientului, componentă esențială a RR. Prin educație, pacienții învață să-și gestioneze mai eficient simptomele și să adopte un stil de viață sănătos, aspecte care contribuie la creșterea aderenței la tratament și la prevenirea complicațiilor. În acest sens, RR nu este numai o intervenție de recuperare, ci și un proces de „empowerment”, care oferă pacienților cunoștințele și instrumentele necesare pentru a-și gestiona afecțiunea pe termen lung [8, 16, 22, 24].

RR a devenit o componentă indispensabilă în ghidurile internaționale de tratament pentru afecțiunile pulmonare cronice, cum ar fi cele ale ATS și ERS, care subliniază necesitatea integrării acesteia în rutina clinică a pacienților cu afecțiuni pulmonare avansate

[6-8, 16, 19]. Aceste ghiduri sprijină utilizarea programelor de recuperare ca strategie terapeutică de bază, alături de tratamentele farmacologice, oferind o abordare holistică în managementul afecțiunilor pulmonare.

Componentele recuperării respiratorii

RR reprezintă un program complex, multidisciplinar, structurat pentru a îmbunătăți capacitatea funcțională, calitatea vieții și integrarea socială a pacienților cu afecțiuni pulmonare cronice. Conform ghidurilor ATS/ERS, RR modernă include o gamă largă de intervenții, fiecare având roluri specifice în abordarea multidimensională a pacientului. Fiecare componentă joacă un rol esențial în optimizarea stării de sănătate, iar împreună, aceste componente, oferă o abordare integrată și personalizată.

1. Antrenamentul fizic

Antrenamentul fizic este coloana vertebrală a programelor de RR, având scopul de a îmbunătăți funcția pulmonară și de a reduce simptomele de dispnee prin creșterea rezistenței și forței musculare și a capacității de efort. Exercițiile fizice sunt adaptate fiecărui pacient și includ antrenamente de rezistență și forță pentru musculatura respiratorie și periferică, fiind asociate cu îmbunătățiri semnificative ale testului de mers de 6 minute și cu ameliorarea calității vieții [7,8,16,17]. Această componentă se bazează pe principiul neuroplasticității și pe capacitatea corpului de a se adapta la stimulii de efort, aspect care este crucial pentru pacienții cu limitări funcționale severe. În practica clinică, antrenamentul fizic este structurat pe sesiuni de intensitate progresivă, sub supravegherea unor fizioterapeuți specializați, și este adaptat în funcție de statusul clinic și de comorbiditățile pacientului [2]. Acesta include:

- Antrenament de rezistență, prin care se crește capacitatea de efort respirator și cardiovascular.
- Exerciții de forță musculară pentru membrele superioare și inferioare, având ca scop întărirea musculaturii periferice și a musculaturii respiratorii [8,16,17].

2. Educația pacientului

Educația pacientului joacă un rol esențial în procesul de recuperare, având ca scop îmbunătățirea auto-gestionării simptomelor și creșterea aderenței la tratament. Această componentă include sesiuni dedicate cunoașterii bolii, conștientizării factorilor de risc și metodelor de auto-monitorizare a simptomelor [7,8,16,24]. Educația pacientului abordează teme precum tehnicile corecte de inhalare a medicamentelor, importanța renunțării la fumat și alți factori de risc, precum și adaptarea noului stil de viață. Studiile arată că educația pacientului, susținută de materiale informative și aplicații mobile,

contribuie la reducerea numărului de exacerbări și a spitalizărilor, oferind pacientului un rol activ în propria îngrijire [13].

3. Suportul psihologic

Afecțiunile pulmonare cronice sunt frecvent asociate cu simptome de anxietate și depresie, datorită limitărilor fizice și a perspectivelor de tratament pe termen lung. Suportul psihologic, prin sesiuni de consiliere și terapie cognitiv-comportamentală, este o componentă esențială a RR, contribuind la ameliorarea simptomelor psihoemoționale și la îmbunătățirea calității vieții [7,8,12,16]. Suportul psihologic este oferit prin sesiuni individuale și de grup, în care pacienții pot învăța tehnici de gestionare a stresului și de adaptare la schimbările fizice [7,8,16,19].

4. Consilierea nutrițională

Afecțiunile pulmonare cronice afectează în mod direct statusul metabolic și necesarul energetic al pacienților, iar consilierea nutrițională este vitală pentru menținerea masei musculare și pentru prevenirea malnutriției sau a excesului ponderal. În cadrul RR, evaluarea nutrițională este realizată de dieteticieni, care stabilesc planuri alimentare personalizate, ținând cont de comorbidități și de statusul funcțional al pacientului [8,16,25]. Dieta optimizată poate influența semnificativ eficiența exercițiilor fizice și poate reduce oboseala, oferind un suport metabolic adecvat pentru activitatea zilnică. Studii recente evidențiază impactul consilierii nutriționale asupra funcției musculare și capacității de efort, demonstrând îmbunătățiri în performanța fizică și o reducere a inflamației sistemice la pacienții cu BPOC și alte boli pulmonare [23].

5. Managementul secrețiilor și antrenamentul respirator

Pentru pacienții cu bronșiectazii și alte afecțiuni asociate cu acumularea secrețiilor, componenta de management al secrețiilor și antrenamentul respirator este fundamentală. Aceasta include tehnici de drenaj postural, manevre de tuse asistată și exerciții de respirație care ajută la menținerea căilor aeriene deschise și la eliminarea secrețiilor [16,21,23,26]. Tehnicile de respirație, cum ar fi respirația cu buzele strânse (pursed-lip breathing), ajută la reducerea dispneei și la creșterea toleranței la efort. Această componentă este aplicată în sesiuni individualizate, sub supravegherea unui fizioterapeut, și este parte integrantă în antrenamentul fizic sau tehnica independentă.

6. Evaluarea și monitorizarea periodică

Monitorizarea periodică este o componentă esențială a programelor de RR, asigurând evaluarea progresului și adaptarea programului de recuperare în funcție de evoluția pacientului. Testele funcționale,

precum spirometria, testul de mers de 6 minute și evaluările psihologice și nutriționale etc., permit echipei medicale să personalizeze intervențiile și să maximizeze beneficiile RR [6]. Monitorizarea rezultatelor permite astfel adaptarea continuă a programului și îmbunătățirea strategiei terapeutice, asigurând o abordare individualizată.

Beneficiile recuperării respiratorii

RR reprezintă o intervenție esențială pentru pacienții cu afecțiuni pulmonare cronice, oferind beneficii multiple, de la îmbunătățirea funcției respiratorii și a capacității de efort, până la creșterea calității vieții și reducerea ratei de spitalizare. Integrând componente diverse precum antrenamentul fizic, suportul psihologic, consilierea nutrițională și educația pacientului, RR acționează în mod multidimensional, având un impact profund asupra stării de sănătate și autonomiei pacientului.

Antrenamentul fizic, componenta centrală a RR, duce la o îmbunătățire semnificativă a capacității funcționale și a toleranței la efort. Exercițiile fizice ajută la creșterea forței musculare, reducând oboseala și permițând pacienților să desfășoare activități zilnice cu mai puține dificultăți [1]. Studii recente au demonstrat că pacienții cu BPOC și alte afecțiuni pulmonare cronice, care au urmat programe de RR prezintă o creștere a distanței parcurse la testul de mers de 6 minute, ceea ce reflectă o îmbunătățire obiectivă a capacității de efort [2].

De asemenea, RR contribuie la reducerea semnificativă a dispneei, principalul simptom debilitant al afecțiunilor pulmonare cronice. Prin antrenamentul musculaturii respiratorii și exercițiile de respirație, pacienții reușesc să își controleze mai bine respirația, experimentând episoade mai scurte și mai ușoare de dispnee [13]. Reducerea simptomelor și, în special a dispneei se traduce printr-o creștere a nivelului de confort și o îmbunătățire a capacității de a participa la activități zilnice.

Calitatea vieții este un indicator esențial în evaluarea efectelor RR, și aceasta este semnificativ îmbunătățită prin reducerea simptomelor și prin ameliorarea stării psihoemoționale a pacientului [19]. Pacienții raportează o creștere a sentimentului de autonomie și un nivel mai scăzut de anxietate și depresie, datorită suportului psihologic și educației primite în cadrul programului. Evaluarea calității vieții utilizând chestionare generice și specifice validate (de exemplu, SGRQ și CRQ), arată o îmbunătățire semnificativă a scorurilor pentru pacienții care urmează programul de recuperare respiratorie [7,8,16,24].

Un alt beneficiu important al RR este creșterea aderenței la tratament și a capacității de auto-gestionare

a bolii. Educația pacientului în cadrul acestor programe îl ajută să înțeleagă mai bine afecțiunea de care suferă, să identifice factorii declanșatori ai exacerbărilor și să utilizeze corect medicația inhalatorie [8,16,17,24]. Pacienții devin astfel mai implicați și mai responsabili în propriul proces de îngrijire, ceea ce reduce riscul de complicații și de spitalizări și, implicit, costurile, crescând și durata de supraviețuire.

RR a demonstrat beneficii evidente în ceea ce privește reducerea ratei de spitalizare și a exacerbărilor pentru pacienții cu afecțiuni pulmonare cronice. Pacienții care participă la programele de RR prezintă reducerea numărului de spitalizări anuale și a duratei medii de internare, acest efect fiind corelat cu o mai bună capacitate de auto-gestionare și cu o stare funcțională îmbunătățită [6,8,9,17,25]. Reducerea exacerbărilor scade povara asupra sistemului de sănătate și contribuie la o viață mai stabilă și mai confortabilă pentru pacienți.

Componenta de suport psihologic din cadrul RR joacă un rol esențial în ameliorarea stării psihoemoționale a pacienților, care se confruntă adesea cu anxietate și depresie ca urmare a limitărilor fizice impuse de boala cronică. Terapia cognitiv-comportamentală și consilierea psihologică contribuie la reducerea simptomelor de depresie și anxietate, îmbunătățind astfel calitatea vieții și capacitatea pacientului de a face față provocărilor zilnice [7,8,16,17].

Consilierea nutrițională integrată în programele de RR are un impact pozitiv asupra stării nutriționale și a capacității de efort a pacienților. Dieta personalizată contribuie la menținerea masei musculare și la reducerea inflamației sistemice, aspecte esențiale pentru pacienții cu BPOC, care prezintă frecvent riscul de cașexie. Studii recente sugerează că o alimentație optimizată, corelată cu exercițiile fizice, duce la o stare funcțională îmbunătățită și la o reducere a simptomelor de oboseală cronică [7,8].

Un beneficiu major, adesea subestimat, al RR este integrarea socială și sprijinul reciproc între pacienți. Prin participarea la sesiuni de grup și interacțiunea cu alți pacienți, aceștia dezvoltă o rețea de sprijin social, care îi ajută să se simtă mai puțin izolați și mai încrezători în capacitatea lor de a gestiona boala. Acest suport social reduce efectele negative ale stigmatizării asociate cu afecțiunile respiratorii cronice și contribuie la îmbunătățirea generală a stării psihoemoționale [7,8,22].

Limitele recuperării respiratorii

Deși RR integrată reprezintă o componentă fundamentală în managementul afecțiunilor pulmonare cronice, aceasta prezintă anumite limite și provocări, care pot influența eficacitatea

intervențiilor și accesibilitatea pentru toți pacienții. În ciuda beneficiilor semnificative în ceea ce privește capacitatea funcțională, reducerea simptomelor și îmbunătățirea calității vieții, limitele acestei metode terapeutice rămân relevante și necesită abordări adaptative.

Un aspect major al RR este variabilitatea în răspunsul la intervenție între pacienți, determinată de particularitățile fiziopatologice ale fiecărei afecțiuni pulmonare și de coexistența altor comorbidități [7,8,16,19]. De exemplu, pacienții cu fibroză pulmonară idiopatică sau alte pneumopatii interstițiale pot prezenta beneficii limitate din cauza progresiei continue a bolii și a afectării ireversibile a structurii pulmonare [2,19]. Comparativ, pacienții cu BPOC pot experimenta îmbunătățiri funcționale mai evidente, însă gradul de ameliorare depinde de stadiul bolii și de severitatea obstrucției [1].

Accesibilitatea la programele de RR reprezintă o provocare majoră în multe regiuni. În anumite contexte, pacienții nu beneficiază de centre de recuperare adecvate, iar resursele și finanțările pentru programe de calitate sunt adesea insuficiente [12]. Această limitare este agravată de lipsa personalului specializat, cum ar fi fizioterapeuți și psihologi cu expertiză în RR. De asemenea, în mediul rural, accesul la astfel de programe este redus, pacienții fiind nevoiți să călătorească pe distanțe mari, ceea ce poate limita participarea acestora la programele de recuperare respiratorie [8,17].

Aderența pacienților la programele de recuperare este un alt factor limitativ. Deși mulți pacienți încep programele cu intenția de a le urma complet, aderența scade frecvent în timp, mai ales în cazul intervențiilor pe termen lung. Studiile au arătat că menținerea programului la domiciliu, fără supraveghere constantă, poate duce la reducerea frecvenței și intensității antrenamentului, limitând astfel beneficiile pe termen lung [18]. Pentru pacienții cu simptome severe de depresie și anxietate, aderența scăzută poate fi asociată și cu factorii psihoemoționali, subliniind nevoia unor strategii mai bine adaptate [24].

În ciuda recomandărilor existente, nu toate centrele aplică programele de RR conform ghidurilor de practică. Există o variabilitate semnificativă în structura și durata programelor, în special în ceea ce privește antrenamentul fizic, suportul psihologic și intervențiile de educație a pacientului. Această lipsă de standardizare poate limita comparabilitatea rezultatelor și eficiența globală a recuperării respiratorii [17,19].

Direcțiile viitoare ale recuperării respiratorii

RR continuă să evolueze, adaptându-se la nevoile crescânde ale populației și la progresele tehnologice,

iar viitorul acestui domeniu este promițător. Cu noi direcții de cercetare și tehnologie emergentă, RR își extinde capacitatea de a oferi tratamente mai eficiente, personalizate și accesibile pentru pacienții cu afecțiuni pulmonare cronice. Îmbunătățirea calității vieții, extinderea accesului și integrarea metodelor inovative rămân obiective esențiale în dezvoltarea acestui domeniu.

Una dintre cele mai promițătoare direcții viitoare este utilizarea telemedicinii pentru "a aduce" RR direct la domiciliul pacientului. Aceasta permite monitorizarea la distanță a pacienților și susținerea programelor de recuperare prin platforme digitale [8,14,16]. Dispozitivele portabile de monitorizare a funcției respiratorii și aplicațiile mobile personalizate oferă feedback în timp real echipei medicale, îmbunătățind siguranța și eficacitatea programului. În plus, telemedicina poate crește accesibilitatea la recuperare pentru pacienții din zonele rurale sau pentru cei cu dificultăți de mobilitate, contribuind la reducerea disparităților geografice în furnizarea îngrijirii [1].

Inteligența artificială (IA) și învățarea automată (machine learning) oferă perspective inovative în RR, permițând dezvoltarea de programe personalizate, adaptate continuu nevoilor fiecărui pacient. IA poate analiza date complexe din istoricul medical al pacientului, performanțele la antrenament și răspunsurile fiziologice la diferite intervenții, permițând astfel adaptarea programului în funcție de progresul individual [27,28]. Utilizarea algoritmilor avansați poate optimiza selecția tipurilor și intensității exercițiilor și poate oferi recomandări precise, îmbunătățind eficacitatea și aderența la programul de recuperare.

Avansurile în tehnologia dispozitivelor portabile au permis dezvoltarea de senzori capabili să monitorizeze parametri biologici în timp real, cum ar fi saturația oxigenului, frecvența respiratorie, variațiile CO₂ și ritmul cardiac etc. Aceste date oferă o imagine precisă a stării fiziologice a pacientului și permit personalului medical să ajusteze programul de recuperare în funcție de răspunsul fiziologic al fiecărei sesiuni [2]. În viitor, monitorizarea biologică va permite o abordare proactivă, intervenind înainte ca exacerbările să apară și optimizând astfel procesul de recuperare.

Concluzii.

RR reprezintă un pilon central în managementul afecțiunilor pulmonare cronice, oferind pacienților o abordare multidimensională, ce contribuie semnificativ la îmbunătățirea calității vieții și la reducerea exacerbărilor și a spitalizărilor. Programele de RR, structurate și personalizate, au demonstrat

efecte benefice asupra funcției pulmonare, capacității de efort și stării psihoemoționale a pacienților, având impact pozitiv atât asupra individului, cât și asupra sistemului de sănătate.

Integrarea tehnologiilor moderne, cum ar fi telemedicina, dispozitivele portabile de monitorizare, inteligența artificială și realitatea virtuală, permite extinderea accesului la recuperare, în special pentru pacienții din mediul rural sau pentru cei cu mobilitate redusă. Aceste inovații oferă posibilitatea unei monitorizări continue și a personalizării programelor de recuperare, adaptate la nevoile specifice ale fiecărui pacient, contribuind astfel la o îngrijire mai eficientă și mai accesibilă.

Pentru ca RR să aibă un impact de durată, este important ca aceste programe să fie dezvoltate și adaptate în funcție de contextul local și de resursele disponibile. Recomandările pentru centrele mari, mediul rural și îngrijirea la domiciliu permit o adaptare eficientă a programelor, oferind pacienților acces la îngrijire de calitate, indiferent de locație sau de condițiile economice.

În concluzie, recuperarea respiratorie, susținută de tehnologie și o echipă multidisciplinară dedicată, reprezintă o strategie de îngrijire inovatoare, care poate îmbunătăți semnificativ perspectivele de sănătate și calitatea vieții pacienților cu afecțiuni pulmonare cronice. Pe măsură ce cercetările și tehnologiile avansează, aceste programe vor continua să evolueze, devenind mai accesibile, mai eficiente și mai integrate în sistemele de sănătate, contribuind astfel la o mai bună îngrijire a pacienților la nivel global.

Bibliografie.

1. Spruit M.A., Singh S.J., Garvey C., et al. *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation*. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2013; 188(8):e13-e64.
2. Rochester C.L., Vogiatzis I., Holland A.E., et al. *An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Policy Statement: Enhancing Implementation, Use, and Delivery of Pulmonary Rehabilitation*. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2015; 192(11):1373-1386.
3. Nici L., ZuWallack R., Holland A., et al. *Pulmonary Rehabilitation: What We Know and What We Need to Know*. J. Cardiopulm. Rehabil. Prev., 2020; 40(5):288-294.
4. McCarthy B., Casey D., Devane D., Murphy K., Murphy E., Lacasse Y. *Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease*. Cochrane Database Syst. Rev., 2015; (2):CD003793.
5. Spruit M.A., Pitta F., Garvey C., et al. *Differences in content and organizational aspects of pulmonary rehabilitation programs*. Eur. Respir. J., 2014; 43(5):1326-1337.
6. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2024 Report. GOLD; 2024.
7. *American Thoracic Society. Pulmonary Rehabilitation for Chronic Lung Disease: ATS/ERS Policy Statement*. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2023; 207(3):290-299. doi:10.1164/rccm.2023-0001ST
8. Postolache A.P. *Tratat de Recuperare Respiratorie*. Editura ETNA, București, 2022
9. *World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))
10. Salvi S., Barnes P.J. *Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers*. Lancet., 2009; 374(9691):733-743.
11. McCarthy B., Casey D., Devane D., Murphy K., Murphy E., Lacasse Y. *Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease*. Cochrane Database Syst. Rev., 2015; (2):CD003793.
12. Yohannes A.M., Alexopoulos G.S. *Depression and anxiety in patients with COPD*. Eur. Respir. J., 2014; 44(3):789-803.
13. Criner G.J., Celli B.R., Brightling C.E., et al. *Benralizumab for the Prevention of COPD Exacerbations*. N. Engl. J. Med., 2019; 381(11):1023-1034.
14. Holland A.E., Mahal A., Hill C.J., Lee A.L., Burge A.T., Cox N.S., et al. *Home-based rehabilitation for COPD using minimal resources: a randomised, controlled equivalence trial*. Thorax., 2017; 72(1):57-65.
15. Teixeira P.J.Z., Costa C.C., Marques A.S. *History and evolution of pulmonary rehabilitation*. J. Bras. Pneumol., 2018; 44(5):404-411.
16. Postolache A.P., Marciniuk D.D. *Handbook of Pulmonary Rehabilitation*. Nova Science Publishers, Inc., New York, 2021
17. Spruit M.A., Singh S.J., Garvey C., et al. *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation*. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2013; 188(8):e13-e64.
18. Holland A.E., Hill C.J., Lee A.L. *Updating the minimal important difference for six-minute walk distance in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. COPD., 2019; 16(4):302-309
19. Dowman L., Hill C.J., Holland A.E. *Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease*. Cochrane Database Syst. Rev., 2014; (10):CD006322. doi:10.1002/14651858.CD006322.pub4
20. Flegea C., Lupuleasa D., Mihalache A. *[Development of rehabilitation medicine in Romania]*. Rev. Med. Cercet. Iași., 2020; 64(2):151-157
21. Postolache A.P. *Tratat de Recuperare Respiratorie – Aspecte particulare*. Editura "Gr. T. Popa", Iași, 2023

22. Postolache P., Săndulache Ș., Ghimuș C. *Reabilitarea Respiratorie în Era COVID-19 și Experiența unei Clinici de Referință din România*. In: Sechele Post-COVID-19 sau Boala Post-COVID-19 Prelungită (Sindromul Post-COVID-19), Coordonator Voicu V. Editura Academiei Române, București, 2021; 163-194
23. Lee A.L., Cecins N., Hill C.J. *The effects of pulmonary rehabilitation in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: A systematic review*. Chron. Respir. Dis., 2017; 14(2):73-84.
24. Lorig K.R., Sobel D.S., Ritter P.L., Laurent D., Hobbs M. *Effect of a self-management program on patients with chronic disease*. Arch. Intern. Med., 2001; 161(21):2555-2561.
25. Garcia-Aymerich J., Hernandez C., Alonso A., et al. *Effects of an integrated care intervention on risk factors of COPD readmission*. Respir. Med., 2007; 101(7):1462-1469. doi:10.1016/j.rmed.2006.11.002
26. Puhan M.A., Gimeno-Santos E., Scharplatz M., et al. *Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. Cochrane Database Syst. Rev., 2016; (12):CD005305.
27. Hwangbo P.N., Kim H.J., Park B.J., et al. *Use of machine learning to predict COPD outcomes*. Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis., 2021; 16:223-230.
28. Rutkowski S., Rutkowska A., Kiper P., et al. *Virtual reality rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial*. J. Clin. Med., 2021; 10(6):1263.

C:Z.U: 615.357:796

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.42>

EFECTELE GLUCOCORTICOSTEROIZILOR ȘI PARTICULARITĂȚILE LOR DE UTILIZARE LA SPORTIVI

¹Ina POGONEA, dr. în șt. med., conf. univ.,¹Maria MIHALACHI-ANGHEL, asist. univ.,^{1,2}Tatiana TIMERCAN, dr. în șt. med., conf. univ.,^{1,2}Artiom JUCOV, dr. în șt. med., conf. univ.,¹Silvia STRATULAT, dr. în șt. med., conf. univ.,¹Alisa TĂBÎRȚĂ, dr. în șt. med., conf. univ.,¹Victoria CHIHAI, dr. în șt. med., conf. univ.,³Gheorghe ȘTEFANET, medic sportiv,

Liviu MEREACRI, student

¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova²Agenția Națională Antidoping, Chișinău, Republica Moldova³Centrul Național de Medicina Sportivă “Atletmed”, Chișinău, Republica Moldovae-mail: ina.pogonea@usmf.md

Rezumat.

Introducere. Este binecunoscut faptul că, din cele mai vechi timpuri, sportivii au folosit diverse substanțe interzise pentru a-și îmbunătăți performanța fizică. Glucocorticosteroizii (GC), preparate hormonale sintetizate de glandele suprarenale și analogii lor sintetici, sunt utilizați pentru efectele lor analgezice și antiinflamatoare, care pot masca senzația de oboseală. De asemenea, acești hormoni pot produce o stare ușor euforizantă, care poate distorsiona performanțele reale ale sportivului.

Materiale și metode. Analiza se bazează pe revizuirea literaturii și studiilor existente privind întrebuințarea GC-ilor în sport. S-au cercetat efectele acestora asupra performanței fizice și impactul administrării lor.

Rezultate. Utilizarea GC, indiferent de calea de administrare, este interzisă în timpul competițiilor sportive. Injecțiile locale, inclusiv cele intraarticulare și peritendinoase, sunt incluse în lista substanțelor interzise. Efectele observate includ camuflarea senzației de oboseală și influențarea stării de euforie a sportivului.

Concluzii. GC pot afecta semnificativ performanța sportivă prin disimularea oboselii și inducerea unei stări euforice. Din aceste motive, utilizarea lor în competiții este strict reglementată. Este esențial ca sportivii și personalul de suport să fie conștienți de aceste reglementări pentru a asigura integritatea competițiilor sportive.

Cuvinte cheie: Glucocorticosteroizi, performanță fizică, substanțe interzise, oboseală, euforie, reglementări sportive.

Summary. The effects of glucocorticosteroids and their specific usage in athletes.

Introduction. It is well known that, since ancient times, athletes have used various prohibited substances to enhance their physical performance. Glucocorticosteroids, hormonal preparations synthesized by the adrenal glands and their synthetic analogues, are used for their analgesic and anti-inflammatory effects, which can mask the sensation of fatigue. Additionally, these hormones can produce a mildly euphoric state, which may distort the athlete's true performance.

Materials and Methods. The analysis is based on a review of existing literature and studies concerning the use of glucocorticosteroids in sports. The effects of these steroids on physical performance and the impact of their administration.

Results. The use of glucocorticosteroids, regardless of the route of administration, is prohibited during sporting competitions. Observed effects include masking the sensation of fatigue and influencing the athlete's euphoric state, thus providing a distorted view of true performance. Local injections, including intra-articular and peritendinous injections, are included in the list of banned substances.

Conclusions. Glucocorticosteroids can significantly impact athletic performance by masking fatigue and inducing an euphoric state. Their use in competitions is strictly regulated. It is essential for athletes and support personnel to be aware of these regulations to ensure the integrity of sporting events.

Keywords: Glucocorticosteroids, physical performance, prohibited substances, fatigue, euphoria, sports regulations.

Резюме. Эффекты глюкокортикостероидов и их специфическое применение у спортсменов.

Введение. Известно, что с древних времен спортсмены использовали различные запрещенные вещества для улучшения физической формы. Глюкокортикостероиды (ГК) - гормональные препараты, синтезируемые надпочечниками и их синтетические аналоги, применяются из-за их анальгезирующего и противовоспалительного действия, которое может маскировать чувство усталости. Кроме того, эти гормоны могут вызывать лёгкое состояние эйфории, что может исказить истинные спортивные результаты.

Материалы и методы. Анализ основан на обзоре существующей литературы и исследований, касающихся использования ГК в спорте. Исследованы эффекты этих стероидов на физическую производительность.

Результаты. Использование ГК, независимо от способа введения, запрещено во время спортивных соревнований. Наблюдаемые эффекты включают маскировку чувства усталости и воздействие на состояние эйфории у спортсмена, что искажает его реальные результаты. Местные инъекции, включая внутрисуставные и пери-тендиозные, также входят в список запрещенных веществ.

Заключение. ГК могут существенно влиять на спортивные результаты, маскируя усталость и вызывая состояние эйфории. Их использование в соревнованиях строго регулируется. Важно, чтобы спортсмены и поддерживающий персонал знали об этих правилах для обеспечения честности спортивных мероприятий.

Ключевые слова: глюкокортикостероиды, физическая производительность, запрещенные вещества, усталость, эйфория, спортивные правила.

Introducere.

Glucocorticoizii (GC) reprezintă hormoni, sintetizați de glandele suprarenale sau medicamente, fiind derivați ai GC naturali, cu un spectru larg de acțiune, indispensabili vieții, folosiți pe larg în toate ramurile medicinei, datorită efectelor lor multiple. Un deosebit interes pentru medicină o reprezintă efectele metabolice ale lor, și anume: stimulează gluconeogeneza hepatică, stimulează lipoliza, cu depunerea țesutului adipos în mod centripet, preponderent pe față (*fața în lună plină*) și pe partea superioară a trunchiului, precum și stimularea proceselor catabolice, cu inhibarea sintezei proteice [11]. În sport, utilizarea lor este subiect de controversă, deoarece pot crește performanța aerobă, accelera eritropoeza și mări nivelul hemoglobinei, toate cu impact semnificativ asupra performanței sportive [17, 18].

Scopul studiului este de a analiza, pe baza literaturii de specialitate, efectele GC asupra performanței sportive și de a explora mecanismele metabolice prin care aceștia influențează organismul sportivilor.

Material și metode.

Au fost selectate și analizate articolele relevante de specialitate, publicate în limbile română și engleză, referitoare la efectele GC asupra sportivilor, din baze de date precum PubMed Central, Medline, Scopus, Cochrane Library, Google Scholar și Web of Science. Analiza a evidențiat mecanismele metabolice ale GC și impactul acestora asupra performanței sportive.

Rezultate și discuții.

Deși, GC sunt hormonii vitali și utilizarea lor este larg răspândită, pentru mulți ani, aceste preparate au fost administrate în special datorită efectelor antiinflamatoare și imunosupresoare [15]. Studii recente au demonstrat, că acțiunea GC se explică prin două mecanisme: genomice și non-genomice. Mecanismele genomice implică modularea expresiei genetice, iar efectele sunt mai lente, în timp ce mecanismele non-genomice nu influențează expresia genetică, generând efecte imediate [3, 4, 15]. În cazul mecanismului genomic, se formează un complex

între glucocorticosteroid și receptorul citosolic, cu translocare rapidă în nucleu, unde influențează transcripția genelor și inhibă translația pentru leucocitele inflamatorii și celulele structurale (ex. epiteliale). Acest mecanism este responsabil pentru reducerea celulelor proinflamatorii și constituie baza multor efecte antiinflamatoare și imunosupresive. Un efect genomic important al GC în sport este stimularea lipolizei. Influența lor asupra țesutului adipos alb se manifestă prin variația în nivelul enzimelor lipolitice, precum lipaza trigliceridă adipică (ATGL) și lipaza sensibilă la hormoni (HSL). Efectul lipolitic al GC este condiționat de factori suplimentari, cum ar fi durata tratamentului și tipul de țesut adipos, dar și de influența altor hormoni. Spectrul larg de acțiune al GC nu poate fi explicat doar prin efecte genomice, dar și prin mecanismul non-genomic, produs la nivelul membranei plasmactice și a canalelor ionice [15]. Efectul non-genomic determină o creștere rapidă a nivelurilor hormonale în sânge. Deși, aceste mecanisme nu sunt pe deplin înțelese, există dovezi că GC influențează cascada PIK3R1 în celulele adipoase, un proces ce scade sensibilitatea la insulină, stimulând lipoliza [14, 15, 27]. Căile genomice și non-genomice sunt considerate în prezent ca evenimente simultane, dar independente și s-ar putea să existe mai multe legături între ele decât cele care au fost descrise până în prezent [15]. Astfel, GC își mediază efectele prin ambele mecanisme. Cu toate că mecanismele de acțiune exacte ale GC nu sunt încă pe deplin elucidate, se cunoaște că efectul genomic accelerează lipoliza, în timp ce efectul non-genomic poate inhiba acest proces. Importanța acestor efecte în sport este deosebit de mare, având în vedere că grăsimea corporală este un factor decisiv pentru performanță și influențează categorii de greutate, printre altele [15]. Efectul GC asupra redistribuirii țesutului adipos poate îmbunătăți performanța sportivilor prin creșterea masei adipoase în zona centurii scapulare, întărind și stabilizând-o – un beneficiu pentru sportivii ce utilizează intens membrele superioare, ca în tenis sau badminton. Aceasta se datorează sensibilității mai ridicate a

adipocitelor din această zonă la insulină, favorizând lipogeneza, în timp ce adipocitele membrelor sunt mai sensibile la hormonul de creștere, stimulând lipoliza. Pe termen scurt, acest efect este avantajos, însă utilizarea prelungită poate duce la obezitate de tip cushingoid, cu depuneri centripete și facies caracteristic de „lună plină” [19].

GC contribuie la creșterea tonusului muscular prin inhibarea recaptării norepinefrinei de către celulele musculaturii netede arteriale bronșice și, prin atașarea la membranele celulare, pot influența procesele celulare prin reducerea producției de ATP, inhibând astfel exocitoza mastocitelor [1]. Deoarece mușchii joacă un rol esențial în sport, atrofia musculară și sarcopenia sunt factori decisivi care afectează performanța sportivă. Efectele catabolice ale glucocorticoizilor asupra masei musculare sunt, așadar, deosebit de relevante, având în vedere că aceștia determină degradarea proteinelor miofibrilare prin mecanisme strâns corelate cu autofagia și sistemul proteasom-ubiquitin [4, 21]. Acțiunea GC implică activarea și expresia unor gene care codifică formarea de liganzi, cum ar fi ligazele E3 ubiquitin și enzimele E2 ubiquitin [12], iar studii recente subliniază importanța acestor liganzi în degradarea musculară, demonstrând că inhibarea lor poate proteja împotriva atrofiei musculare [6, 20].

Componenta astmatică reprezintă un impediment semnificativ și actual pentru sportivii de performanță. Menținerea unei funcții pulmonare sănătoase este crucială pentru maximizarea rezultatelor în sporturile de performanță. În acest context, au fost identificate numeroase grupe de preparate cu acțiune antiastmatică, dintre care GC joacă un rol deosebit. Mecanismul lor de acțiune se bazează pe stoparea inflamației la nivelul căilor respiratorii, intervenind asupra transcripției genelor citokinelor antiinflamatorii, cum ar fi interleukina 10 (IL-10) și inhibitorul factorului nuclear kappa B. În plus, GC inhibă producția de limfocite T și expresia genelor citokinelor proinflamatorii și contribuie la degradarea mARN-ului acestora, ceea ce duce la o scădere semnificativă a sintezei lor. Astfel, utilizarea acestor preparate se dovedește a fi esențială în gestionarea astmului, contribuind la îmbunătățirea capacității sportive și la optimizarea performanțelor sportive [5, 6, 11, 22, 26, 27].

După antrenamente intense, hipoglicemia devine inevitabilă, iar ficatul normalizează glicemia prin procese endogene precum glicogenoliza - care eliberează glucoză din glicogenul stocat în hepatocite - și gluconeogeneza, ce folosește lactatul, glicerolul și corpii cetonici pentru sinteza *de novo* a glucozei, asigurând astfel euglicemia necesară funcționării

optime a corpului în timpul și după antrenamentele de duranță; în acest context, efectul glucocorticoizilor de stimulare a glicogenolizei și gluconeogenezei sprijină menținerea homeostaziei glucozei [25].

Administrarea glucocorticoizilor influențează axa hipotalamo-hipofizară-adrenală prin feedback negativ, reducând hormonii ACTH, DHEA, prolactină, GH și testosteron în efortul submaximal (70-75% VO₂) [8]. Scăderea prolactinei poate întârzia „oboseala centrală” și îmbunătăți performanța sportivă, iar suprimarea GH și testosteronului afectează negativ anabolismul proteic și capacitatea aerobe, reducând astfel eficiența sportivă [2, 24]. Totodată, GC afectează testosteronul prin legarea de receptorii Leydig, diminuând biosinteza pe calea 11beta-HSD1 și reducând nivelul sex-hormone-binding-protein, care transportă testosteronul [3, 13, 16]. Aceștia mimează rezistența la efort prin scăderea prolactinei, dar efectele lor asupra GH și testosteronului rămân dăunătoare, astfel că utilizarea lor în sport ridică provocări semnificative, în pofida efectului ergogenic la doze mici [3, 9, 23].

GC pot îmbunătăți performanța maximă și aerobă, dar nu există dovezi științifice clare privind o creștere directă a performanței sportive prin administrarea acestora [10]. GC sunt utilizați pentru suprimarea inflamației în sport, reducând percepția durerii și permițând sportivilor să solicite zonele afectate, dar acest lucru poate provoca leziuni grave și ireversibile. Prin urmare, utilizarea pe termen lung a acestor medicamente este nerecomandată [5, 14, 28].

Conform „Standardului Internațional - Lista Interzisă - 2024 al Agenției Mondiale Anti-Doping”, toți GC sunt interziși în timpul perioadei în competiție atunci când sunt administrați pe orice cale (injectabilă, orală sau rectală), precum și injecțiile locale, intraarticulare și peritendinoase)). Perioada în competiție începe la ora 23:59 în ziua dinaintea competiției până la încheierea competiției și a procesului de colectare a mostrelor aferente competiției. Însă cu titlu de observație este stipulat precum că alte căi de administrare (inhalare, administrare locală: dentară - intracanal, dermală, intranazală, oftalmologică, otică și perianală) nu sunt interzise atunci când sunt utilizate cu respectarea dozajelor și a indicațiilor terapeutice aprobate de către producător [7].

Concluzii.

1. Glucocorticoizii influențează metabolismul prin stimularea gluconeogenezei, lipolizei și redistribuirea adipocitelor în mod centripet. Această acțiune metabolică are implicații majore în sport, unde menținerea masei adipoase influențează performanța și categoria de greutate a sportivilor.

2. În afecțiuni inflamatorii, GC reduc hiperperfuzia și permeabilitatea vasculară, diminuând astfel edemul și inflamația. Mecanismele lor de vasoconstricție contribuie la controlul fluxului sangvin, un efect benefic pentru reducerea inflamației în căile respiratorii la sportivi și pacienți astmatici.

3. Glucocorticoizii joacă un rol esențial în gestionarea astmului și a componentelor inflamatorii, prin modularea expresiei citokinelor și suprimarea răspunsului imun alergic. Aceasta contribuie la îmbunătățirea capacității respiratorii și optimizarea performanței la sportivi cu afecțiuni respiratorii.

4. Având în vedere riscurile și beneficiile complexe ale glucocorticoizilor, utilizarea lor în sport și medicină ar trebui să fie ghidată de reglementări stricte și de o evaluare detaliată a efectelor potențiale asupra sănătății pe termen lung.

Bibliografie.

- Alangari, Abdulla. *Genomic and Non-Genomic Actions of Glucocorticoids in Asthma*. Annals of Thoracic Medicine, 2010, 5 (3): 133.
- Allen, D. B., Julius, J. R., Breen T. J., Attie, K. M. *Treatment of Glucocorticoid-Induced Growth Suppression with Growth Hormone*. National Cooperative Growth Study. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1998, 83 (8): 2824–29.
- Bacinschi, N., Catcov, C., Chislari, S., Gutu, I., Covalschi, T. *Aspecte de Farmacologie Clinică a Glucocorticoizilor*. Farmacist Ro, 2022, 206 (3/2022).
- Bacinschi, N., Țurcan, L., Podgurschi, L. et al. *Utilizarea glucocorticoizilor în infecția cu sars cov-2: pro și contra*. Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină, 2021, nr. 1(88), pp. 4-20. ISSN 2587-3873.
- Barnes, P.J. *Inhaled Corticosteroids*. Pharmaceuticals, 2010, 3, 514-540.
- Bowen, Th. S., Adams, V., Werner, S. et al. *Small-molecule Inhibition of MuRF1 Attenuates Skeletal Muscle Atrophy and Dysfunction in Cardiac Cachexia*. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle, 2017, 8 (6): 939–53.
- Codul Mondial Anti-Doping. Lista interzisă 2024. Monitorul Oficial, nr. 498 - 50, art. 1261 din 28.12.2023
- Collomp, K., Arlettaz, A. et. al. *Glucocorticoid Administration in Athletes: Performance, Metabolism and Detection*. Steroids, 2016, Nov:115: 193–202.
- Cupka, M., Sedliak, M. *Hungry Runners - Low Energy Availability in Male Endurance Athletes and Its Impact on Performance and Testosterone: Mini-Review*. European Journal of Translational Myology, 2023, 33 (2).
- Dvorak, J., Feddermann, N. Grimm, K. *Glucocorticosteroids in Football: Use and Misuse*. British. The Journal of Sports Medicine, 2006, 40: 48–54.
- Ghicavii, V., Bacinschi, N., Gușuică, G.. *Farmacologie*. 2012, Chișinău.
- Gumucio, Jonathan P., Christopher L. Mendias. *Atrogin-1, MuRF-1, and Sarcopenia*. Endocrine, 2013, 43 (1): 12–21.
- MacAdams, M. R., R. H. White, and B. E. Chipps. *Reduction of Serum Testosterone Levels during Chronic Glucocorticoid Therapy*. Annals of Internal Medicine, 1986, 104 (5): 648–51.
- Mir, N., Shannon A. Chin, Michael C. et. al. *Genomic and Non-Genomic Actions of Glucocorticoids on Adipose Tissue Lipid Metabolism*. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22 (16): 8503.
- Mitre-Aguilar, Irma B., Cabrera-Quintero A. J. et. al. *Genomic and Non-Genomic Effects of Glucocorticoids: Implications for Breast Cancer*. International Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2015, 8(1): 1–10.
- Mohammed, A. G., Mansour, A. A., and Hassan J. A. *Effect of Exogenous Glucocorticoids on Male Hypogonadism*. Biomedical Reports, 2020, 13(3): 12.
- Nordsborg, N. B., T. C. Bonne, Breenfeldt Andersen, A. Sorensen, H. Bejder. *Glucocorticoids Accelerate Erythropoiesis in Healthy Humans-Should the Use in Sports Be Reevaluated?* Medicine and science in sports and exercise, 2023, vol. 55,7: 1334-134.
- Riiser, A. et. al. *Glucocorticoids and physical performance: A systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials*. Frontiers in Sports and Active Living, 2023, 5.
- Sacco, A. *Trend of Drug Abuse in 2011-2014 in Italy / Central European*. Journal of Sport Sciences and Medicine. 2017, 19: 77–84.
- Sandri, M., Sandri, C., Gilbert, A. et. al. *Transcription Factors Induce the Atrophy-Related Ubiquitin Ligase Atrogin-1 and Cause Skeletal Muscle Atrophy*. Cell, 2024, 117 (3): 399–412.
- Shen, S., Qiwen, L., Jingxin, L. et. al. *Myricanol Rescues Dexamethasone-Induced Muscle Dysfunction via a Sirtuin 1-Dependent Mechanism*. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle, 2019, 10 (2): 429–44.
- Thevis, M., Tiia, K., and Geyer, H. *Annual Banned-Substance Review 16th Edition-Analytical Approaches in Human Sports Drug Testing 2022/2023*. Drug Testing and Analysis, 2024, 16 (1): 5–29.
- Trinh, Kien V., Kevin Jia Qi Chen, and Dion, D. *Effect of Glucocorticoids on Athletic Performance: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Clinical Journal of Sport Medicine: Official Journal of the Canadian Academy of Sport Medicine, 2022, 32 (2): e151–59.
- Unterman, T. G., and L. S. Phillips. *Glucocorticoid Effects on Somatomedins and Somatomedin Inhibitors*. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1985, 61 (4): 618–26.
- Webster, Christopher C., Timothy D. Noakes, Shaji K. Chacko, Jeroen Swart, Tertius A. Kohn, and James A. H. Smith. *Gluconeogenesis during Endurance*

- Exercise in Cyclists Habituated to a Long-term Low Carbohydrate High-fat Diet.* The Journal of Physiology, 2016, 594 (15): 4389–4405.
26. Yu, Chi-Yi et al. *Genome-wide analysis of glucocorticoid receptor binding regions in adipocytes reveal gene network involved in triglyceride homeostasis.* PloS one, 2010, 20;5(12):e15188.
27. Yoshikawa, H., Tasaka, K. *Anti-Allergic Action of Glucocorticoids: Comparison with Immunosuppressive and Anti-Inflammatory Effects.* Current Medicinal Chemistry - Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents; 2003, 2(1),
28. Паценко А. В., Галонский В. Г., Кунгуров С. В. et. al. Синдром Перетренированности: Особенности Влияния Интенсивных Физических и Психоэмоциональных Нагрузок На Функциональное Состояние Организма Спортсменов. Вестник Авиценны, 2016, №1 (66): 144–48.
- Studiul este realizat în cadrul proiectului bilateral moldo-turc 23.80013.0807.4TR “Acțiuni comune în cercetarea anti-doping prin pilotarea intervențiilor inovatoare în educație (CAROLINE etapa 2)”.*

CZU: 615.33.012

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.43>

EFECTELE IMUNOMODULATOARE ȘI ANTIINFLAMATOARE ALE MACROLIDELOR

Ina POGONEA, dr. în șt. med., conf. univ.,

Ana BARCARU, studentă,

Nicolae BACINSCHI, dr. hab. în șt. med., prof. univ.,

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

e-mail: ina.pogonea@usmf.md

Rezumat.

Introducere. Macrolidele sunt agenți chimioterapici importanți, cu efecte bacteriostatice și bactericide, utilizate în tratamentul unor afecțiuni inflamatorii cronice. Acest articol explorează mecanismele lor de acțiune și potențialul terapeutic în boli precum bronșiectazia non-fibrochistică, astmul și parabrionhiolita difuză.

Materiale și metode. Pentru a evalua rolul macrolidelor în tratarea bolilor inflamatorii cronice, a fost realizată o revizuire sistematică a literaturii, utilizând baze de date precum PubMed Central, Cochrane Library, Medline și Google Scholar. Studiile incluse au fost selectate pe baza relevanței și calității, cu un accent special pe mecanismele de acțiune descrise în contextul afecțiunilor studiate.

Rezultate. Analiza articolelor a demonstrat că macrolidele exercită efecte variate asupra sistemului imun și procesului inflamator. Acestea includ, dar nu se limitează la, modularea răspunsului imun, inhibarea producției de citokine pro-inflamatorii și reducerea activității agenților patogeni prin mecanisme de protecție directe și indirecte.

Concluzii. Macrolidele se dovedesc a fi instrumente valoroase în gestionarea bolilor inflamatorii cronice, oferind nu doar un efect antimicrobian, ci și proprietăți antiinflamatorii care pot îmbunătăți calitatea vieții pacienților. Această sinteză subliniază necesitatea unor cercetări suplimentare pentru a optimiza utilizarea macrolidelor *în practica clinică*.

Cuvinte cheie: Macrolide, boli inflamatorii cronice, bronșiectazie non-fibrochistică, astm, parabrionhiolită difuză, bacteriostatic, bactericid.

Summary. The immunomodulatory and anti-inflammatory effects of macrolides.

Introduction. Macrolides are essential chemotherapeutic agents with bacteriostatic and bactericidal effects in the treatment of chronic inflammatory conditions. This article explores their mechanisms of action and therapeutic potential in diseases such as non-cystic fibrosis bronchiectasis, asthma, and diffuse panbronchiolitis.

Materials and Methods. To evaluate the role of macrolides in the treatment of chronic inflammatory diseases, a systematic literature review was conducted using databases such as PubMed Central, Cochrane Library, Medline, and Google Scholar. The studies included were selected based on relevance and quality, with a particular focus on the mechanisms of action described in the context of the studied conditions.

Results. The analysis of the articles demonstrated that macrolides exert various effects on the immune system and the inflammatory process. These include, but are not limited to, modulation of the immune response, inhibition of pro-inflammatory cytokine production, and reduction of pathogen activity through both direct and indirect protective mechanisms.

Conclusions. Macrolides prove to be valuable tools in the management of chronic inflammatory diseases, offering not only an antimicrobial effect but also anti-inflammatory properties that can improve patients' quality of life. This synthesis highlights the need for further research to optimize the use of macrolides in clinical practice.

Keywords: Macrolides, chronic inflammatory diseases, non-cystic fibrosis bronchiectasis, asthma, diffuse panbronchiolitis, bacteriostatic, bactericidal.

Резюме. Иммуномодулирующие и противовоспалительные эффекты макролидов.

Введение. Макролиды являются важными химиотерапевтическими агентами с бактериостатическими и бактерицидными эффектами, применяемыми в лечении хронических воспалительных заболеваний. В данной статье рассматриваются механизмы их действия и терапевтический потенциал при таких заболеваниях, как некистозная бронхоэктазия, астма и диффузный парабронхиолит.

Материалы и методы. Для оценки роли макролидов в лечении хронических воспалительных заболеваний был проведен систематический обзор литературы с использованием таких баз данных, как PubMed Central, Cochrane Library, Medline и Google Scholar. Включенные исследования были отобраны на основе релевантности и качества, с особым акцентом на механизмы действия, описанные в контексте изученных состояний.

Результаты. Анализ статей показал, что макролиды оказывают различное воздействие на иммунную систему и воспалительный процесс. Они включают: модулирование иммунного ответа, ингибирование продукции

провоспалительных цитокинов и снижение активности патогенов посредством прямых и косвенных защитных механизмов.

Выводы. Макролиды являются ценным инструментом в лечении хронических воспалительных заболеваний, обеспечивая не только противомикробный эффект, но и противовоспалительные свойства, которые могут улучшить качество жизни пациентов. Это резюме подчеркивает необходимость дальнейших исследований для оптимизации использования макролидов в клинической практике.

Ключевые слова: макролиды, хронические воспалительные заболевания, нефиброзно-кистозные бронхоэктазы, астма, диффузный парабронхиолит, бактериостатический, бактерицидный.

Introducere.

Macrolidele sunt antibiotice cu un inel alifatic lactonic mare, cu acţiune asupra bacteriilor gram-pozitive şi atipice la doze optime [9, 11]. În doze suboptime, ele modulează inflamaţia şi imunitatea prin stoparea formării biofilmului, inhibarea sensibilităţii de cvorum şi neutralizarea toxinelor [25]. Acestea afectează imunitatea înăscută prin impactul asupra citokinelor, migrării neutrofilelor şi fagocitozei macrofagelor, iar imunitatea dobândită prin inhibarea chemiotaxismului şi proliferării [2]. Terapia prelungită cu macrolide în doze reduse este utilizată pentru infecţii recurente în afecţiuni inflamatorii cronice, cum ar fi bronşiectazia şi sinuzita [19]. De asemenea, s-au dovedit eficiente în bronşiectazia non-fibrochistică, îmbunătăţind şi reducând inflamaţia căilor respiratorii şi reactivitatea bronşică [13].

Scopul cercetării.

Studiul mecanismelor acţiunii imunomodulatoare şi antiinflamatoare ale macrolidelor pentru argumentarea beneficiului în tratamentul afecţiunilor pulmonare infecţios-inflamatoare cronice.

Materiale şi metode.

Au fost analizate articolele din baze de date (PubMed Central, Cochrane Library, Medline, Google Scholar), axate pe mecanismele de acţiune ale macrolidelor şi impactul lor asupra funcţiilor imune şi inflamaţiei.

Rezultate şi discuţii.

Analiza literaturii evidenţiază efectele semnificative ale macrolidelor asupra sistemului imunitar şi proceselor inflamatorii prin mecanisme bacteriostatice şi bactericide, care acţionează atât asupra agenţilor patogeni, cât şi asupra imunităţii înăscute şi dobândite [7]. Acestea inhibă sinteza şi eliberarea toxinelor şi a factorilor proinflamatori [25], sensibilitatea la cvorum [23], structura biofilmului [25], mobilitatea bacteriană prin reducerea flagelinei [16], precum şi aderenţa bacteriană [21]. În plus, macrolidele mediază procesele imunităţii înăscute, prima linie de apărare împotriva patogenilor [14], prin mecanisme detaliate în secţiunile următoare.

Efectele asupra secreţiei mucusului produs de către mucoasa căilor respiratorii.

Macrolidele reduc secreţia de mucus indusă de TNF- α (factorul de necroză tumorală alfa) în linia celulară mucoepidermică NCI-H292 (o linie celulară umană derivată dintr-o tumoră mucoepidermoidă a tractului respirator superior, utilizată frecvent pentru studiile legate de inflamaţie, secreţia de mucus şi răspunsul la infecţii respiratorii.) şi în celulele epiteliale nazale, într-un mod dependent de doză şi timp, afectând expresia ARNm MUC5AC (glicoproteină de mare molecularitate, care este principalul component al mucusului secretat de celulele epiteliale ale tractului respirator) [13], îmbunătăţind transportului mucociliar şi proprietăţile biofizice ale mucusului [22].

Efectele asupra epitelocitelor bronhiilor. Macrolidele inhibă proliferarea celulelor NHBE (epiteliul bronşic uman normal), precum şi producerea de IL-8 (interleukina 8), un factor important în procesele inflamatorii. Aceste efecte sunt mediate prin întârzierea tranziţiei G1-S a ciclului celular, un proces esenţial pentru proliferarea celulară. Mecanismul de acţiune implică căile de semnalizare ERK (procese complexe de transmitere a semnalelor care implică activarea unor proteine kinază, esenţiale în reglarea unei varietăţi de procese celulare, inclusiv proliferarea, diferenţierea, migrarea celulară şi supravieţuirea), care sunt cruciale în reglarea ciclului celular şi a răspunsului inflamator [10].

Răspunsul citokinelor şi chemokinelor. Macrolidele inhibă eliberarea citokinelor proinflamatoare (IL-1, IL-6, IFN- γ , TNF- α) şi stimulează eliberarea celor antiinflamatoare (IL-10, PG, TGF- β) [2]. Antibioticele date sunt imunomodulatoare mai mult decât imunosupresoare: claritromicina şi roxitromicina inhibă IL-6 şi TNF- α , dar le cresc în prezenţa bacteriilor [18].

Macrofagele alveolare.

Macrolidele favorizează fagocitoza celulelor apoptotice de către macrofagele alveolare, prevenind necroza şi inflamaţia, şi stimulează diferenţierea monocitelor în macrofage, sporind activitatea lor citocidă [3].

Neutrofilele.

Macrolidele reduc reactivitatea neutrofilelor la chemokine, stimulează exocitoza și degranularea acestora [17], modulează calea lipooxigenazei acidului arahidonic, reducând chemotaxismul în lichidul bronhoalveolar, împiedică adeziunea neutrofilelor la epiteliul bronșic și atenuează destabilizarea fosfolipidelor bioactive de la nivelul membranei [4]. Aceste efecte includ inhibarea producției de superoxide, dependentă de doză [1, 4].

Oxidul nitric.

Eritromicina induce producerea de eNOS (sintetaza oxidului nitric endotelial) împiedicând leucocitele să adere la celulele endoteliale [15].

Eozinofilele.

Macrolidele inhibă citokinele eozinofile-chemotactice RANTES (proteine implicate în recrutarea și activarea eozinofilelor în zonele inflamate), reduc semnificativ eliberarea de eotaxină din fibroblastele pulmonare umane și suprimă expresia ARNm al eotaxinei indusă de TNF- α [20].

Răspunsul inflamator necesită comunicare intra-și intercelulară prin *căi de semnalizare*, iar factorii de transcripție NF- κ B (Factorul nuclear kappa B) și AP-1 (proteina de activare 1) modulează transcripția genelor pentru proteinele inflamatoare [26]. Se presupune că eritromicina funcționează la nivelul translocării nucleare a NF- κ B sau în stadiul de legare la ADN în nucleu, împiedicând, astfel, modificarea funcționalității celulare [6]. MAPK/ERK este o altă cale de semnalizare care transmite semnale prin fosforilarea proteinelor până la ADN-ul din nucleu. Claritromicina scade activitatea ERK (kinază activată de semnale extracelulare) [24].

Receptorii Toll-like.

Macrolidele inhibă semnalizarea TLR₄ (Toll-like receptor 4), stimulată de lipopolizaharide (LPS) prin calea MAPK-NF- κ B (căi importante de semnalizare celulară implicate în răspunsul inflamator), reducând astfel generarea IL-8 și având efecte antiinflamatorii semnificative [24].

Endoteliul vascular.

Roxitromicina inhibă producția de VEGF (factorul de creștere endotelial vascular) indusă de TNF- α (factorul de necroză tumorală alfa) prin suprimarea NF- κ B (factorului nuclear kappa B) și AP-1 (proteina activatoare 1), reducând astfel angiogeneza patologică [18].

Imunitatea înăscută pregătește imunitatea adaptivă prin generarea limfocitelor T și B specifice antigenului. Macrolidele susțin acest proces prin transformarea celulelor dendritice în celule tolerogene, reducerea limfocitelor prin apoptoza celulelor T, suprimarea răspunsurilor IP-10 și TARC

în Th₁ și Th₂, inhibarea IL-4 în Th și suprimarea expresiei CD₄₀, CD₈₀ și CD₈₆ *in vitro* [5, 8, 12, 14]. Aceste efecte ale macrolidelor contribuie la reglarea răspunsurilor imune, prevenind reacțiile excesive care ar putea duce la inflamații cronice sau autoimunitate. În plus, prin modularea semnalizării moleculare a celulelor imune, macrolidele pot reduce activitatea unor citokine pro-inflamatorii, precum TNF- α și IL-6, promovând un mediu imunologic echilibrat. Aceste efecte imunomodulatoare ale macrolidelor se dovedesc a fi promițătoare în tratamentele afecțiunilor inflamatorii cronice, având potențialul de a îmbunătăți controlul inflamației și de a sprijini funcționarea optimă a sistemului imunitar pe termen lung [7, 9, 15].

Concluzii.

1. Terapia pe termen lung cu macrolide în doze mici prezintă un potențial promițător în tratamentul afecțiunilor inflamatorii cronice, cum ar fi bronșiectazia non-fibrochistică, astmul și parabronhiolita difuză.

2. Eficacitatea acestei terapii derivă din proprietățile antimicrobiene ale macrolidelor și din capacitatea lor de a influența sistemul imun prin activarea căilor de semnalizare MAPK/ERK și a factorului de transcripție NF- κ B.

3. Dezvoltarea unor macrolide non-antimicrobiene, dar cu efecte imunomodulatoare, ar constitui un progres semnificativ în managementul bolilor inflamatorii cronice.

Bibliografie.

1. Acharya Y., Taneja K.K., Halder J., *Dual functional therapeutics: mitigating bacterial infection and associated inflammation*. RSC Med Chem. 2023 May 24;14(8):1410-1428.
2. Altenburg J., de Graaff C.S. et. al. *Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics - part 1: biological mechanisms*. Respiration. 2011;81(1):67-74
3. Blondeau, J. M., *Immunomodulatory effects of macrolides considering evidence from human and veterinary medicine*, Microorganisms 2022; 10:12:P. 2438, p. 2438
4. Bystrzycka W., Manda-Handzlik A., Sieczkowska S. et. al. *Azithromycin and Chloramphenicol Diminish Neutrophil Extracellular Traps (NETs) Release*. Int J Mol Sci. 2017;18(12):2666.
5. Demir H., *Reviews in medical and health science*. Lyon: Livre de Lyon; 2022
6. Desaki M. et.al., *Molecular mechanisms of anti-inflammatory action of erythromycin in human bronchial epithelial cells: possible role in the signaling pathway that regulates nuclear factor-kappaB activation*. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48(5):1581-1585.
7. Dinos G.P., *The macrolide antibiotic renaissance*. Br J Pharmacol. 2017;174(18):2967-2983

8. Franz, T. et. al., *Pleiotropic effects of antibiotics on T cell metabolism and T cell-mediated immunity*, *Frontiers in Microbiology* 2022; 13:P. 975436, p. 975436
9. Ghicavii, V., Bacinschi, N., Gușuila, *Farmacologie*. 3rd ed. rev. Chișinău: Print Caro; 2019.
10. Giamarellos-Bourboulis E.J., *Macrolides beyond the conventional antimicrobials: a class of potent immunomodulators*. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;31(1):12-20..
11. Grayson M.L., *Kucers' the use of antibiotics*. New York: Taylor & Francis Group; 2010.
12. Ito T., Ito N., Hashizume H., Takigawa M., *Roxithromycin inhibits chemokine-induced chemotaxis of Th1 and Th2 cells but regulatory T cells*. *J Dermatol Sci*. 2009;54(3):185-191
13. Koh Y.Y., Lee M.H., Sun Y.H., Sung K.W., Chae J.H., *Effect of roxithromycin on airway responsiveness in children with bronchiectasis: a double-blind, placebo-controlled study*. *Eur Respir J*. 1997;10(5):994-999.
14. Kumar H., Kawai T., Akira S., *Pathogen recognition by the innate immune system*. *Int Rev Immunol*. 2011;30(1):16-34.
15. Mitsuyama T. et. al. *Neutrophil-induced endothelial cell damage: inhibition by a 14-membered ring macrolide through the action of nitric oxide*. *Int Arch Allergy Immunol*. 1997;114(2):111-115.
16. Molinari G., Paglia P., Schito G.C., *Inhibition of motility of Pseudomonas aeruginosa and Proteus mirabilis by subinhibitory concentrations of azithromycin*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1992;11(5):469-471
17. Oliver M. E., Hinks T. S., *Azithromycin in viral infections*, *Reviews in medical virology* 2021; 31:2:e2163, e2163
18. Oyama T., Sakuta T., Matsushita K. et. al., *Effects of roxithromycin on tumor necrosis factor-alpha-induced vascular endothelial growth factor expression in human periodontal ligament cells in culture*. *J Periodontol*. 2000;71(10):1546-1553.
19. Pollock, J., Chalmers, J. D., *The immunomodulatory effects of macrolide antibiotics in respiratory disease*, *Pulmonary Pharmacology Therapeutics* 2021; 71:P. 102095, p. 102095
20. Sato E., Nelson D.K., Koyama S. et. al., *Erythromycin modulates eosinophil chemotactic cytokine production by human lung fibroblasts in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(2):401-406
21. Sofer D. et. al., *Subinhibitory erythromycin represses production of Pseudomonas aeruginosa lectins, autoinducer and virulence factors*. *Chemotherapy*. 1999;45(5):335-341.
22. Tamaoki J., Takeyama K., Tagaya E., Konno K., *Effect of clarithromycin on sputum production and its rheological properties in chronic respiratory tract infections*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39(8):1688-1690
23. Tateda K. et. al., *Regulatory effects of macrolides on bacterial virulence: potential role as quorum-sensing inhibitors*. *Curr Pharm Des*. 2004;10(25):3055-3065.
24. Vogel S., Kubin T. et. al., *MEK hyperphosphorylation coincides with cell cycle shut down of cultured smooth muscle cells [published correction appears in J Cell Physiol. 2006 Jan;206(1):280-1]*. *J Cell Physiol*. 2006;206(1):25-34.
25. Wozniak D.J., Keyser R., *Effects of subinhibitory concentrations of macrolide antibiotics on Pseudomonas aeruginosa*. *Chest*. 2004;125(2 Suppl):62S-69S.
26. Zalewska-Kaszukska J., Górka D., *Anti-inflammatory capabilities of macrolides*. *Pharmacol Res*. 2001;44(6):451-454.

U.D.C.: 616.8-089

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.44>

ANTIBIOTHERAPY IN NEUROSURGICAL PATIENTS AS A BLOOD-BRAIN BARRIER CHEATER – IS IT WORTH IT?

Dan CROITORU, asist. univer.,
Victor ANDRONACHI, dr. în șt. med., conf. univer.,
Ecaterina PAVLOVSKI, dr. în șt. med., conf. univer.,
Sergiu VIȘNEVSKI, dr. în șt. med., aist. univer.,
Ana-Maria DUMITRAȘCO, medic rezident

PI State University of Medicine and Pharmaceutics "Nicolae Testemitanu" Cisinău, Republic of Moldova

e-mail: danioncroitoru@gmail.com

Summary.

The blood-brain barrier (BBB) is a mandatory mechanism in the vascular dynamic of the central nervous system (CNS). It employs multiple processes to maintain homeostasis. A systematic literature review was conducted, encompassing 65 sources from different databases, that involved studies solely on humans. Potential routes, and barriers to pharmacotherapy were identified and described. In conclusion, antibiotherapy continues to be a relevant topic due to the diverse and sometimes conflicting pharmacodynamic properties exhibited by different antibiotic classes under varying pathological conditions.

Keywords: Antibiotherapy; infection; blood-brain barrier; neurosurgery.

Rezumat. Antibioterapia la pacienții neurochirurgicali în calitate de trișor al barierei hemato-encefalice – se merită?

Bariera hemato-encefalică (BHE) reprezintă un mecanism esențial pentru dinamica vasculară a sistemului nervos central (SNC). Aceasta implică multiple procese pentru a menține homeostazia. Un reviu sistematic al literaturii a fost realizat, utilizând 65 de surse din diferite baze de date, incluzând studii efectuate exclusiv pe subiecți umani. Au fost identificate și descrise căile potențiale de administrare, precum și obstacolele pentru farmacoterapie. În concluzie, antibioterapia rămâne un subiect de actualitate datorită proprietăților farmacodinamice variate și uneori conflictelor de interacțiune dintre antibioticele din diferite clase în cadrul diferitor stări patologice.

Cuvinte-cheie: antibioterapie; infecție; bariera hemato-encefalică; neurochirurgie.

Резюме. Антибиотикотерапия у нейрохирургических пациентов как средство обхода гематоэнцефалического барьера — оправдано ли это?

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) является важным механизмом для сосудистой динамики центральной нервной системы (ЦНС). Он обладает множеством свойств, которые предотвращают дисбаланс гомеостаза. Проведен систематический обзор литературы, включавший 65 источников, основанных исключительно на исследованиях проведенных на людях. Были выявлены и описаны потенциальные пути введения препаратов а также препятствия для фармакотерапии. В заключение, антибиотикотерапия остается актуальной темой для обсуждения благодаря множеству различных и часто противоречивых фармакодинамических свойств, проявляемых антибиотиками в различных патологических состояниях.

Ключевые слова: антибиотерапия; инфекция; гематоэнцефалический барьер; нейрохирургия.

Introduction.

The blood-brain barrier (BBB) is a highly selective defensive system that protects the brain from potentially harmful substances, including pathogens, and certain drugs. Targeted antibiotic treatment, seeks to overcome the BBB, commonly through the use of specific antibiotics or innovative delivery methods that act as “BBB cheaters”.

Currently, four primary mechanisms are emphasized for enhancing drug delivery across the blood-brain barrier: increasing lipophilicity, inhibiting P-glycoprotein function, loosening tight

junctions using hyperosmolar agents, and bypassing the barrier through intrathecal, and intranasal routes [1].

The main ways that allow the drugs to pass through the BBB are: transmembrane diffusion, saturable transporters, adsorptive endocytosis, and extracellular pathways [2]. Approximately 98% of small molecules, as well as larger therapeutic agents are unable to cross the BBB [3]. Part of the efflux pumps are the ATP-binding cassette (ABC) transporter protein superfamily: P-glycoprotein, multidrug resistance-associated proteins (MRP), and

breast cancer resistance protein [4]. In humans, the organic cation transporter 2 (OCT2) and the organic cation/carnitine transporter (OCTN) can facilitate the transport of drugs across the BBB [5].

The aim of the study was to explore whether all the mentioned interventions justify the use of targeted antibiotic treatment in neurosurgical patients.

Material and methods.

A systematic literature review was conducted in October, 2024, utilizing the PubMed, Google Scholar, HINARI, MDPI, EMBASE, Cambridge Core, bioRxiv, Science Direct (Elsevier), and ResearchGate databases. Only studies involving human subjects were included. The keywords 'antibiotics', 'neurosurgery', and 'blood-brain barrier' were used to identify relevant sources, resulting in the revision of 65 studies, from which only 30 were cited.

Results and discussions.

In order to avoid BBB disruption, the transcranial, and transnasal routes may be used. The hyperosmotic disruption of the BBB is the alternative to the less convenient nanoparticles (nanocarriers) [6]. Beta-lactam antibiotics, glycopeptides, polymyxins, metronidazole, clindamycin, rifamycins, daptomycin, fusidic acid, polypeptides, antituberculous drugs, antiretroviral drugs, and antifungals have a poor penetration through the BBB [6-9]. Cefotaxime has a higher BBB penetration compared to other antibiotics in the same class [10]. Fluoroquinolones, fosfomycin, sulfonamides, and trimethoprim have a slightly higher BBB penetration compared to the previously mentioned. Antiherpetic drugs, and antiparasitic drugs have a moderate BBB penetration. Chloramphenicol, tetracyclines, and oxazolidinones (such as linezolid) exhibit effective BBB penetration, with permeability increasing in the order they are listed [7, 11].

Previously, intravenous third-generation cephalosporins, and methicillin were employed to treat CNS infections [6]. Currently, intraventricular vancomycin and linezolid are preferred, especially for empiric therapy [6, 8, 12], with vancomycin often combined with meropenem for enhanced therapeutic effectiveness [13]. In contrast, kanamycin and penicillins are generally avoided for the intrathecal route [14]. Intrathecal, and intraventricular administration routes are considered for critically ill patients [14-16], with studies showing that these methods correlate with a shorter ICU/hospital stay, and reduced mortality, particularly with the use of intrathecal or intraventricular colistin in severe cases [15].

Post-neurosurgical infection is a common complication, that has its burden increased by the emerging resistance to the antibacterial drugs [17].

In clean neurosurgical procedures, intravenous cefuroxime (1.5 g preoperatively and 0.75 g at 8 hours postoperatively) effectively prevents potential infections [18], as does intravenous cefepime (2 g administered 0.5 hours postoperatively) [19]. Colistin may exhibit toxicity along with the possibility of inducing chemical meningitis [20], the last being mild and usually resolves spontaneously [15].

For shunt-related infections, recommended regimens include intravenous ceftazidime (2 g every 8 hours) [21], intravenous cefotaxime (2 g every 8 hours) [10], and intraventricular methicillin (25 mg/kg every 6 hours or a single 50 mg intraventricular dose during surgery) [22]. Heteroresistant *Staphylococcus aureus* shunt infections can be effectively treated with intravenous linezolid (10 mg/kg every 8 hours) [23].

Antibioresistance is an emerging threat in the contemporary field of antibiotic drugs management. Novel antibiotics are not suitable for the crossing of the BBB [24]. In common bacterial species, intrathecal options include glycopeptides, polypeptides, macrolides, amphenicols, beta-lactams, and rifamycins [14].

The proportion of the MRSA in the ICU is as high as 60%, this being a reason why vancomycin is often used in the neurosurgical postoperative setting [25]. Multidrug-resistant (MDR), extensively drug-resistant (XDR), and pandrug-resistant (PDR) classifications apply rather to species like *Acinetobacter baumannii* [26].

Besides the BBB we describe the brain-tumor barrier (BTB) [27], and the blood-CSF barrier (BCSFB) [28], which imply different hydrodynamics compared to the BBB [27-28].

Neuroinflammation does not enhance colistin's penetration of the BBB [20]. Linezolid, however, has good BBB penetration, and conditions such as neuroinflammation can further increase its permeation, potentially leading to excessive accumulation in the cerebrospinal fluid (CSF) [11].

To properly evaluate a neurosurgical patient requiring antibiotic therapy, it is essential to prioritize the severity of the condition or disease. Mild to moderate cases can be managed with antibiotics that demonstrate better BBB penetration [29], especially in the context of potential shunt infections [10, 21-23].

Adverse reactions that may pose significant risks to the patient's survival should be carefully considered and minimized by using intrathecal and intraventricular routes in severe cases [14-16, 20].

Certain conditions can influence BBB permeability [4]. Adjustments in dosage calculations due to the potential accumulation of the drug in the

CSF [25], and consideration of BCSFB, and BTB should be prioritized [27, 28].

Understanding the different antibiotic administration regimens is crucial for selecting a safe, feasible, and effective approach [9, 20]. These regimens may involve preoperative, intraoperative, and postoperative administration [19-20, 20]. Many studies consider vancomycin [6, 8, 13, 30].

In conclusion, antibiotic therapy in neurosurgical patients is critical when addressing all types of infections. Each treatment approach should be individualized based on the infecting species, which may sometimes require the use of multiple antibiotic classes. Empirical therapy remains an essential strategy in emergency cases and should be employed judiciously.

Bibliography.

1. Tan Q. et al. *Getting drugs to the brain: advances and prospects of organic nanoparticle delivery systems for assisting drugs to cross the blood-brain barrier*. Journal of Materials Chemistry B, 2022; 10(45):9314-9333.
2. Banks W.A. *Characteristics of compounds that cross the blood-brain barrier*. BMC Neurology, 2009; 9(1):1-5.
3. Khawli L.A. et al. *Drug delivery across the blood-brain barrier*. Molecular Pharmaceutics, 2013; 10(5):1471-1472.
4. Viscusi E.R. et al. *Blood-brain barrier: Mechanisms governing permeability and interaction with peripherally acting μ -opioid receptor antagonists*. Regional Anesthesia and Pain Medicine, 2020; 45(9):688-695.
5. Tamai I. et al. *Transporter-mediated permeation of drugs across the blood-brain barrier*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2000; 89(11):1371-1388.
6. Liu L.H. *Antibiotic delivery across the blood-brain barrier by nanoparticle system*. 2008.
7. Nau R. et al. *Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections*. Clinical Microbiology Reviews, 2010; 23(4):858-883.
8. Haddad N. et al. *The Blood-Brain Barrier and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Optimization of Antibiotics for the Treatment of Central Nervous System Infections in Adults*. Antibiotics, 2022; 11(12):1-37.
9. Yuan M. et al. *Ceftazidime/avibactam combined with colistimethate sodium successfully cures carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa-induced brain abscess in a child post-craniotomy: a case report*. Frontiers in Oncology, 2024; 14(0):1-8.
10. Brockner O. et al. *Intensive Care Medicine Cefotaxime in Treatment of Meningitis and Ventriculitis? Evaluation of Drug Concentrations in Human Cerebrospinal Fluid*. Intensive Care Med, 1982; 8(1):33-38.
11. Hosmann A. et al. *Linezolid brain penetration in neurointensive care patients*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2024; 79(3):669-677.
12. Lallani S.B. et al. *Use of an Intracranial Drain as a Conduit for Treatment of an Intracranial Streptococcus intermedius Abscess*. Cureus, 2021; 13(4):1-6.
13. Schneider F. et al. *Efficacy of Vancomycin and Meropenem in Central Nervous System Infections in Children and Adults: Current Update*. Antibiotics, 2022; 11(2):1-22.
14. Mrowczynski O.D. et al. *Intra-cerebrospinal fluid antibiotics to treat central nervous system infections: A review and update*. Clinical Neurology and Neurosurgery, 2018; 170(0):140-158.
15. Chusri S. et al. *Outcomes of adjunctive therapy with intrathecal or intraventricular administration of colistin for post-neurosurgical meningitis and ventriculitis due to carbapenem-resistant acinetobacter baumannii*. International Journal of Antimicrobial Agents, 2018; 51(4):646-650.
16. Hu Y. et al. *Intrathecal or intraventricular antimicrobial therapy for post-neurosurgical intracranial infection due to multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative bacteria: A systematic review and meta-analysis*. International Journal of Antimicrobial Agents, 2019; 54(5):556-561.
17. Li C. et al. *Treatment of Ventriculitis and Meningitis After Neurosurgery Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE): A Challenging Topic*. Infection and Drug Resistance, 2023; 16(0):3807-3818.
18. Knoop M. et al. *Antibiotic prophylaxis in cerebrospinal fluid shunting: Reassessment of Cefotiam penetration into human CSF*. Zentralblatt Fur Neurochirurgie, 2007; 68(1):14-18.
19. Wang J.F. et al. *Blood-brain barrier penetration of cefepime after neurosurgery*. Chin Med J (Engl), 2007; 120(13):1176-1178.
20. Abu Bakar A. et al. *An Unusual Case of the Successful Treatment of Carbapenem-resistant Ventriculitis with Intravenous Colistin*. Cureus, 2020; 12(2):1-5.
21. Fuhr U. et al. *CSF Pharmacokinetics of Ceftazidime in Neurosurgical Patients with an External Ventriculostomy*. Infection, 1989; 17(1):21-22.
22. McLaurin R.L. *Treatment of infected ventricular shunts*. Childs Brain, 1975; 1(5):306-310.
23. Cook A.M. et al. *Linezolid for the treatment of a heteroresistant Staphylococcus aureus shunt infection*. Pediatric Neurosurgery, 2005; 41(2):102-104.
24. Nau R. et al. *New Antibiotics for the Treatment of Nosocomial Central Nervous System Infections*. Antibiotics, 2024; 13(1):1-13.
25. Wang Q. et al. *Postoperatively administered vancomycin reaches therapeutic concentration in the cerebral spinal fluid of neurosurgical patients*. Surgical Neurology, 2008; 69(2):126-129.

26. Guo W. et al. *Successful treatment of extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii ventriculitis with polymyxin B and tigecycline- a case report.* Antimicrobial Resistance and Infection Control, 2018; 7(1):1-4.
27. Wu P. et al. *KHDRBS3 regulates the permeability of blood-tumor barrier via cDENND4C/miR-577 axis.* Cell Death and Disease, 2019; 10(7):1-15.
28. Johanson C. et al. *Merging Transport Data for Choroid Plexus with Blood-Brain Barrier to Model CNS Homeostasis and Disease More Effectively.* CNS & Neurological Disorders - Drug Targets, 2016; 15(9):1151–1180.
29. Mounier R. et al. *Is First-Line Vancomycin Still the Best Option to Treat Staphylococcus Health Care-Associated Meningitis?* World Neurosurgery, 2017; 99(0):1-19.
30. Croitoru D. et al. *Surgical site infections in open craniotomy – a narrative literature review.* Sănătate Publică, Economie şi Management în Medicină, 2024; 101(4):36-40.

C.Z.U.: 616.233-007.272-036.12:6161.131.008

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.45>

BENEFICIILE UTILIZĂRII NEBIVOLOLULUI LA PACIENȚII CU BRONHOPNEUMOPATIE OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ

Constantin MARTÎNIUC, dr. hab. în șt. med., conf. cercet.

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

e-mail: kim612003@mail.ru

Rezumat.

Pe lângă selectivitatea cardiacă și efectele vasodilatatoare mediate de NO, s-a demonstrat că nebivolol are efecte antiinflamatorii, îmbunătățește funcția endotelială și reduce rigiditatea arterială, sugerând că tratamentul cu nebivolol în BPOC este posibil să fie asociat cu beneficii clinice care nu se limitează la scăderea valorilor tensiunii arteriale. Până în prezent, studiile privind nebivololul la pacienții cu probleme respiratorii au fost doar studii pe termen scurt, restrânse. Beneficiile au fost independente de prezența bolilor cardio-vasculare (CV) manifeste și de utilizarea altor terapii CV și nu au fost asociate cu efecte adverse asupra funcției pulmonare. Interesant de remarcat este faptul că s-a demonstrat o reducere semnificativă a deceselor de orice cauză în rândul pacienților cu BPOC și hipertensiune arterială tratați cu β-blocante cardioselective.

Summary. Benefits of utilisation of nebivolol in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

In addition to cardiac selectivity and NO-mediated vasodilator effects, nebivolol has been demonstrated to have anti-inflammatory effects, improve endothelial function and reduce arterial stiffness, suggesting that nebivolol treatment in COPD is likely to be associated with clinical benefits beyond lowering BP values. To date, studies with nebivolol in patients with respiratory problems have only been conducted in short-term, small studies. Benefits were independent of the presence of overt CV diseases and the use of other CV therapies and were not associated with adverse effects on lung function. Interestingly, a significant reduction in deaths from any cause has been demonstrated among patients with COPD and hypertension treated with cardioselective β-blockers.

Резюме. Позитивные эффекты небивола у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями лёгких.

Помимо кардиоселективности и вазодилатирующих эффектов, обусловленных высвобождением оксида азота, было продемонстрировано что небиволол обладает противовоспалительным эффектом, существенно улучшает эндотелиальную функцию и уменьшает артериальную регидность, что позволяет полагать, что лечение небивололом у пациентов с легочной патологией, помимо снижения уровня артериального давления, обладает рядом преимуществ. До настоящего времени клинические исследования с небивололом были проведены в короткий период и у ограниченного количества пациентов. Польза от использования небивола не зависела от наличия конкретной сердечно-сосудистой патологии, от использования в лечении других кардиологических препаратов и не была связана с побочными эффектами в отношении легочной функции. Интересен тот факт, что было продемонстрировано существенное снижение смертности от любых причин у пациентов с ХОБЛ и артериальной гипертензией, получавших кардиоселективные бета-адреноблокаторы.

Introducere.

Prevalența bronhopneumopatiei obstructive cronice (BPOC) este în creștere rapidă la nivel mondial: dacă în anul 1990-2010 BPOC se plasa pe locul al doisprezecelea în structura morbidității [1,2,3], actualmente experții OMS estimează, că până în anul 2025 ea se va fi a treia cauză de deces pe plan mondial, după patologii, cum ar fi cardiopatie ischemică, depresie, leziuni cauzate de accidente rutiere și afecțiuni cerebrovasculare. BPOC este o afecțiune cronică heterogenă caracterizată prin restricționarea progresivă a fluxului de aer asupra căreia terapiile actuale nu au efecte curative. Se

estimează că prevalența globală a BPOC variază între 7,6% și 26,1% , vârsta și statusul de fumător fiind cei mai semnificativi factori de risc [4]. BPOC se asociază cu o serie de comorbidități, printre care se numără hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, cardiopatia ischemică(CPI), insuficiența cardiacă congestivă(IC) și bolile CV (BCV) [4,5].

S-a dovedit, că fumatul este factorul major de risc pentru instalarea BPOC și un factor dominant de risc pentru apariția BCV. Aportul fumatului în creșterea considerabilă a riscului CV la pacienții cu BPOC prezintă un aspect foarte actual și important pentru interniști.

Scopul.

Analiza datelor științifice privind beneficiile și siguranța utilizării beta-blocantului cardioselectiv de generația a treia nebivolol la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică.

Materiale și metode.

În studiul recent a fost utilizată metoda analizei sistematice a literaturii științifice contemporane pentru evaluarea eficacității și siguranței a nebivololului asupra inflamației pulmonare, funcției endoteliale vasculare, rigidității arteriale și parametrilor mecanicii respirației pulmonare. Sursele științifice au inclus articole științifice recenzate, studii clinice randomizate, precum și recomandările oficiale ale organizațiilor internaționale, cum ar fi Organizația Mondială a Sănătății [WHO, 2021]. Principalii parametri ai analizei au inclus evaluarea beneficiilor și efectelor adverse posibile a tratamentului cu nebivolol la pacienții cu BPOC.

Rezultate și discuții.

Sin D.D. și Man S.F. [35] au analizat un număr suficient de mare de dovezi epidemiologice (4 studii cu 26 265 participanți înrolați în total [6-9]), care a relevat o corelație puternică, independentă de fumat, între dereglările respirației pulmonare și creșterea riscului BCV [6-9]. S-a investigat asocierea dintre riscul CV și rata regresiei volumului expirator forțat pe secundă (*forced expiratory volume in 1 second*, FEV), inclusiv un raport bazat pe *Baltimore Longitudinal Study of Aging* (N=883), care a demonstrat creșterea de 5-10 ori a mortalității CV la persoanele care n-au fumat niciodată și care au prezentat o regresie rapidă a FEV1 [10]. Prin urmare, rezultatele unui studiu amplu de cohortă, efectuat în SUA în 2009, care a înrolat 18 342 participanți (cu vârsta >40 ani) din *National Health Interview Survey* 2002, au demonstrat o corelație pozitivă puternică semnificativă între BPOC și riscul CV, chiar și după ajustarea simultană în funcție de comorbidități, factori socio-demografici și parametri ai stilului de viață, inclusiv fumatul. Paralel o analiză caz-control din cadrul aceluiași studiu a constatat un efect independent de fumat al BPOC asupra morbidității prin BCV [11]. Mecanismele fiziopatologice subiacente responsabile de creșterea riscului CV în BPOC rămân neelucidate și discutabile, însă ar putea include *rigiditatea arterială, inflamația și disfuncția endotelială*.

Inițial, utilizarea *β-adreno-blocantelor (BB)* a fost considerată contraindicată la pacienții cu BPOC, presupunându-se că antagonizarea β_2 , agravează bronhoconstricția și duce astfel la exacerbară simptomelor BPOC [12]. Cu toate acestea, o meta-analiză *Cochrane Collaboration*, efectuată în 2005, care a rezumat rezultatele provenite din 20 de studii

randomizate cu BB β_1 -selective (cardioselective) (acetobutolol, atenolol, bisoprolol, celiprolol, metoprolol și practolol; N=680) a concluzionat că acești agenți - indiferent dacă sunt utilizați o singură dată sau repetat pe durata a 2-84 de zile - nu au avut niciun impact asupra FEV₁ sau simptomelor respiratorii, comparativ cu placebo, și că nu au influențat răspunsul FEV1 la β_2 -agoniști [13].

Pe baza dovezilor că riscul CV crescut asociat BPOC ar putea fi cauzat de rigiditatea arterială crescută, de inflamație și disfuncția endotelială, dar și de interacțiunea potențială dintre acești parametri, s-a sugerat că un β -blocant cu efecte antiinflamatorii, dar și de creștere a sintezei de NO ar putea reduce rigiditatea arterială în BPOC și ar putea influența suficient de pozitiv rezultatele CV [14]. Există deja dovezi indirecte că agenți anti-inflamatori cum ar fi corticosteroizii pot reduce probabilitatea apariției evenimentelor CV la pacienții cu BPOC [15]. Mai mult, rezultatele unui studiu retrospectiv caz- control sugerează că intervențiile terapeutice care pot reduce rigiditatea arterială și îmbunătăți funcția endotelială, cum ar fi *statinele* [16], *inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei* [17] și *blocantele receptorilor a angiotensinei II* [17], se asociază de asemenea cu mai puține evenimente CV la persoanele cu BPOC, chiar și în cazul includerii celor care utilizează corticoterapie [18].

Pe lângă selectivitatea cardiacă și efectele vasodilatatorii mediate de NO [19], s-a demonstrat că *nebivolol* are efecte antiinflamatorii [20], îmbunătățește funcția endotelială vasculară [21,22] și reduce rigiditatea arterială [23], sugerând că este posibil ca tratamentul cu nebivolol în BPOC să se asocieze cu beneficii clinice care nu se limitează la scăderea valorilor TA [24]. Nebivolol este un beta-blocant ultraselectiv de generația a treia, indicele de cardioselectivitate (proportia blocadei β_1 -adrenoreceptorilor și blocada β_2 -adrenoreceptorilor) este egal cu 293. Pentru comparație: indicele cardioselectivității atenololului este 15, al metoprololului - 25, bisoprololului - 119 [36]. Doza terapeutică a preparatului NB - 5-10 mg/zi. Preparatul are acțiune prelungită (peste 24 ore, în unele cazuri atinge 30-32 ore).

Până în prezent, studiile efectuate cu nebivolol la pacienți cu probleme respiratorii au fost numai studii pe termen scurt, restrânse [25,26,27]. Astfel, într-un studiu simplu-orb, încrucișat, cu durata de 2 săptămâni care a înrolat pacienți cu BPOC (N=20), tratamentul cu nebivolol s-a asociat cu o reducere medie statistic semnificativă, însă probabil nerelevantă din punct de vedere clinic, de 9.4% a FEV₁ (sau -0,109 l, cu limite ale intervalului de încredere 95% între -0,043 l și -

0,175 l) [25]. În plus, un studiu deschis cu durata de 1 lună efectuat la 30 de pacienți cu bronșită cronică obstructivă stadiul 1 a demonstrat că *nebivolol* nu a provocat agravarea parametrilor spirometriei [25], iar într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat placebo, încrucișat, care a înrolat pacienți cu hiperreactivitate bronșică provocată de BPOC, astm bronșic sau de cauză necunoscută (N=24), *nebivolol* nu a avut efecte semnificative asupra restricției fluxului de aer [27].

Trebuie remarcat faptul că un β -blocant neselectiv cu activitate vasodilatatoare mediată de blocada α_1 -adrenergică [12], carvedilol, a fost studiat la pacienți cu IC cronică congestivă (ICC) asociată și BPOC, însă efectele asupra funcției pulmonare nu au fost concludente. Un studiu a constatat că asocierea carvedilolului la schema de tratament a pacienților cu ICC și BPOC nu a determinat restricția semnificativă a fluxului de aer, în timp ce un alt studiu a demonstrat că trecerea de la tratamentul cu un blocant β_1 -selectiv (metoprolol succinat) la carvedilol a provocat scăderea semnificativă a funcției pulmonare [29].

Interesant de remarcat este faptul că un studiu de cohortă ale cărui rezultate au fost publicate în 2004 (N=1966) a demonstrat o reducere nesemnificativă a deceselor de orice cauză în rândul pacienților cu BPOC și hipertensiune arterială tratați cu β -blocante [30], iar un studiu de cohortă, observațional, de dată recentă, efectuat la pacienți cu BPOC (N=2230), a evidențiat că la cei tratați cu BB (cardioselective sau neselective) supraviețuirea a fost semnificativ mai mare comparativ cu cei netratați [31]. În plus, studiul respectiv a arătat că utilizarea BB cardioselective la pacienții cu și fără comorbidități CV manifeste s-a asociat cu o probabilitate semnificativ mai mică de deces de orice cauză și de exacerbări ale BPOC, chiar și după ajustarea în funcție de prezența BCV și a hipertensiunii arteriale, și că efectul asupra exacerbărilor BPOC s-a menținut semnificativ chiar și la utilizatorii de β -blocante neselective [31]. În plus, un studiu de cohortă efectuat recent bazat pe datele privind morbiditatea provenite din Scoția (N=5977) sugerează că utilizarea β -blocantelor la pacienți cu BPOC, în asociere cu terapia inhalatorie consacrată (inclusiv β -agoniști cu durată lungă de acțiune), duce la reducerea semnificativă a mortalității de orice cauză, respectiv de cauze cardiace și respiratorii, la scăderea prescrierii corticoterapiei orale de urgență și a internărilor din cauza BPOC [32]. În studiu randomizat, simplu-orb, observațional, efectuat în laboratorul „Boli nespecifice a aparatului respirator” (Institutul Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”) au fost monitorizați 22 de pacienți (bărbați) cu BPOC de gravitate moderată (indicele

Tiffneau <70%; 50% ≤ VEMS <80%) și HTA gr. 2, de vârstă medie 52,6 ± 2,54 ani și cu vechimea maladiei de fond 14,3 ± 7,7 ani) [36]. Toți pacienții au fost examinați inițial și după 5 săptămâni de tratament cu *nebivolol* (Nebilet, „Berlin-Chemie, Menarini Group”, Germania), în doză unică de 5 mg/zi. Analiza eficacității tratamentului cu *nebivolol* la pacienții cu BPOC și HTA n-a relevat agravarea evoluției BPOC și a sindromului bronhoobstructiv pe parcursul celor 5 săptămâni de tratament. Dinamica indicilor spirometrici ai pacienților observați nu a depistat modificări semnificative ale permeabilității bronșice. Au fost relevate unele tendințe spre creșterea volumului expirator maxim pe secundă (FEV₁), a debitului expirator mediu la jumătatea CV forțate (FEF₂₅₋₇₅) și a capacității vitale forțate (FVC). Funcția endotelială a fost estimată pe baza fotopletismografiei computerizate cu efectuarea probei de hiperemie reactivă: se consideră disfuncție endotelială atunci când indicele funcției endoteliale a fost sub 10%. Astfel, în urma tratamentului cu *nebivolol* s-a constatat o dinamică pozitivă a funcției endoteliale: indicii cumulativi ai disfuncției endoteliale (după proba cu hiperemie reactivă) au crescut considerabil de la 7-12 % până la 17-35% (p<0,05), iar la unii pacienți acesta s-a majorat aproape dublu. Indicele de rigiditate a unei pulsatile s-a micșorat de la 7,91 ± 0,35 inițial până la 7,45 ± 0,33% (p<0,05), în timp ce indicele de reflecție a rămas practic același: 48,1 ± 2,07 vs 47,7 ± 2,4 m/s. Tendințe similare s-au constatat și în proba cu hiperemie reactivă, în comparație cu statutul ante-curativ. S-a observat o dinamică pozitivă al valorilor presiunii arteriale și FCC: 156,33 ± 15,5 mmHg – inițial și 136,57 ± 18,12 mmHg – după tratament; 86,72 ± 7,4 bătă/min – inițial și 70,56 ± 3,88 bătă/min – postcurativ (p<0,05). Ecocardiografia cu Doppler a relevat o dinamică semnificativă a presiunii în artera pulmonară (5-12%): PSAP – inițial 44,5 ± 5,5 mmHg și 32,8 ± 4,1 mmHg – după tratament (p<0,05); PMAP – 26,3 ± 4,2 mmHg inițial și 21,1 ± 2,1 mmHg respectiv, paralel cu creșterea timpului de accelerare a fluxului sistolic pulmonar - 100,5 ± 11,4 msec inițial și 126,1 ± 10,5 msec după tratamentul cu *nebivolol* (p<0,05). Supravegherea în dinamică a indicilor de rigiditate și reflecție la pacienți cu bronhopneumopatii obstructive cronice ne permite să estimăm eficacitatea tratamentului efectuat, starea proceselor de remodelare vasculară și prognosticul maladiei de bază. Beneficiile *nebivololului* au fost independente de prezența BCV manifeste și de utilizarea altor terapii CV și nu s-au asociat cu efecte adverse asupra funcției pulmonare [32]. Faptul că s-a observat o reducere similară a riscului atât pentru obiectivele cardiace cât și pentru cele respiratorii sugerează că

beneficiile exercitate de β -blocante în BPOC ar putea depăși într-adevăr sfera efectelor asupra TA [32]. Deși ipoteza că utilizarea nebivololului la pacienții cu BPOC este sigură și este posibil să se asocieze cu beneficii asupra obiectivelor „delicate” (cum ar fi supraviețuirea) este susținută de rezultatele a trei studii randomizate de dimensiuni mici [30,31,32], de o meta-analiză a studiilor efectuate cu alte β -blocante cardioselective și trei studii ample de cohortă privind utilizarea β -blocantelor în BPOC [25,26,27], este important subliniat că în acest moment o astfel de noțiune este doar o prezumție, fondată pe dovezi indirecte[33]. De exemplu, în studiile clinice, terapiile cu rol în BPOC datorită potențialului anti-inflamator au înregistrat atât succese[33], cât și eșecuri [34].

Concluzii.

Pe lângă selectivitatea cardiacă și efectele vasodilatatorii mediate de oxidul nitric, s-a demonstrat că *nebivolol* are efecte antiinflamatorii, îmbunătățește considerabil funcția endotelială vasculară și reduce rigiditatea arterială, sugerând că este posibil ca tratamentul cu *nebivolol* în BPOC să se asocieze cu beneficii clinice care nu se limitează la scăderea valorilor TA. Beneficiile *nebivololului* au fost independente de prezența BCV manifeste și de utilizarea altor terapii CV și nu s-au asociat cu efecte adverse asupra funcției pulmonare. Sunt necesare studii prospective, randomizate, pentru a oferi un răspuns satisfăcător la problema privind profilul risc-beneficiu asociat utilizării *nebivolol* la pacienții cu BPOC.

Bibliografie.

- Mannino D.M. *COPD: epidemiology, prevalence, morbidity and mortality, and disease heterogeneity*. Chest. 2002;121(suppl 5): 121S-126S.
- Buist A. S., McBurnie M.A. , Vollmer W.M., et al. *International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population- based prevalence study*. Lancet. 2007;370:741-750.
- Halbert R. J. , Natoli J. L. , Gano A. , et al. *Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis*. Eur Respir J. 2006;28:523-532.
- Lopez A.D., Mathers C.D., Ezzati M., et al. *Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data*. Lancet. 2006;367:1747-1757.
- Fabbri L.M., Luppi F., Beghe B., Rabe K.F. *Complex chronic comorbidities of COPD*. Eur Respir J. 2008;31:204-212.
- Hole D.J., Watt G.C., Davey-Smith G., et al. *Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study*. BMJ. 1996;313:711-715; discussion 715-716.
- Hospers J.J., Postma J.D.S., Rijcken B. et al. *Histamine airway hyperresponsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study*. Lancet. 2000;356:1313-1317.
- Schunemann H.J. Dorn J., Grant B.J., et al. *Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study*. Chest. 2000;118:656-664.
- Speizer F.E. Fay M.E., Dockery D.W., Ferris B.G. Jr. *Chronic obstructive pulmonary disease mortality in six U.S. cities*. Am Rev Respir Dis. 1989;2:S49-S55.
- Tockman M.S., Pearson J.D., Fleg J.L., Fleg J.L. *Rapid decline in FEV1. A new risk factor for coronary heart disease mortality*. Am J Respir , Crit Care Med. 1995;1:390-398.
- Finkelstein J., Cha E., Scharf S.M. *Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2009;4:337-349.
- Ashrafian H., Violaris A.G. *Beta-blocker therapy of cardiovascular diseases in patients with bronchial asthma and COPD: the pro viewpoint*. Prim Care Respir J. 2005;14:236-241.
- Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. *Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease*. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(4):CD003566.
- Mason RP, Cockcroft JR. *Targeting nitric oxide with drug therapy*. J Clin Hypertens. 2006;8(suppl 12):40-52.
- Lee TA, Pickard AS, Au DH, et al. *Risk for death associated with medications for recently diagnosed chronic obstructive pulmonary disease*. Ann Intern Med. 2008; 149:380-390.
- Rizos EC, Agouridis AP, Elisaf MS. *The effect of statin therapy on arterial stiffness by measuring pulse wave velocity: a systematic review*. Curr Vasc Pharmacol. 2010;8:638-644.
- Takami T, Shigemasa M. *Efficacy of various antihypertensive agents as evaluated by indices of vascular stiffness in elderly hypertensive patients*. Hypertens Res. 2003;26:609-614.
- Mancini GB, Ettner M, Zhang B, et al. *Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. J Am Coll Cardiol. 2006;47:2554-2560.
- Milnzel T, Gori T. *Nebivolol: the somewhat-different β -adrenergic receptor blocker*. J Am Coll. Cardiol. 2009;54:1491-1499.
- Wolf SC, Sauter G, Preyer M, et al. *Influence of nebivolol and metoprolol on inflammatory mediators in human coronary endothelial or smooth muscle cells. Effects on neointima formation after balloon denudation in carotid arteries of rats treated with nebivolol*. Cell Physiol Biochem. 2007;4:129-136.
- Mason RP, Kalinowski L, Jacob RE, et al. *Nebivolol reduces nitrooxidative stress and restores nitric oxide bioavailability in endothelium of black Americans*. Circulation. 2005; 112:3795-3801.

22. Tzemos N, Lim PO, MacDonald TM. *Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, doubleblind. crossover study*. Circulation. 2001;104:511-514.
23. McEniery CM, Schmitt M, Qasem A, et al. *Nebivolol increases arterial distensibility in vivo*. Hypertension. 2004;44:305-310.
24. Dal Negro R. *Pulmonary effects of nebivolol*. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2009;3:329-334.
25. Cazzola M, Matera MG, Ruggeri P, et al. *Comparative effects of a two-week treatment with nebivolol and nifedipine in hypertensive patients suffering from COPD*. Respiration. 2004;71:159-164.
26. Iakushin SS, Okorokov VG, Liferov RA, et al. *Assessment of safety and antihypertensive efficacy of a cardioselective beta-blocker nebivolol in patients with hypertension and concomitant chronic obstructive bronchitis*. Kardiologiya. 2002;42:36-39.
27. Murthys H, Giebelhaus V, Von Fallois J. *Nebivolol (nebilet) a β -blocker of the third generation - also for patients with obstructive lung diseases?*. Z Kardiol. 2001;90:760-765.
28. Kotlyar E, Keogh AM, Macdonald PS, et al. *Tolerability of carvedilol in patients with heart failure and concomitant chronic obstructive pulmonary disease or asthma*. J Heart Lung Transplant. 2002;21:1290-1295.
29. Jabbour A, Macdonald PS, Keogh AM, et al. *Differences between β -blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial*. J Am Coll Cardiol. 2010;55:1780-1787.
30. Au DH, Bryson CL, Fan VS, et al. *B-blockers as single-agent therapy for hypertension and the risk of mortality among patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Med. 2004; 117:925-931.
31. Rutten FH, Zuithoff NP, Hak E, et al. *B-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Arch Intern Med. 2010;170:880-887.
32. Short PM, Lipworth SI, Elder DH, et al. *Effect of beta-blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study*. BMJ. 2011;342:d2549.
33. Rabe KF. *Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease*. Br J Pharmacol. 2011;163:53-67.
34. Rennard SI, Fogarty C, Keisen S, et al. *The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175:926-934.
35. Sin D.D., Man S.F. *Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality*. Proc Am Thorac Soc. 2005; 2:8-11.
36. Martiniuc C., Braniște T. *The use of beta-blocker Nebivolol in patients with chronic pulmonary disease in association with arterial hypertension*. Revistă medico-chirurgicală. Iasi, Romania. 2012, 116(1), 218-221.

C.Z.U.: 617.98:578.834.1:616.24-036.12

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.46>

COMORBIDITATEA COVID-19 - BPOC: PARTICULARITĂȚI ȘI EVOLUȚIE

¹Anna MOSCOVCIUC, dr. în șt. med., conf. cercet.,¹Diana CONDRATCHI, cercet. științific,²Irina ȘINCARENCO, dr. în șt. biol., conf. univ.,¹Larisa PROCOPȘIN, dr. în șt. med., conf. cercet.,¹Iurie SIMIONICĂ, dr. în șt. med., conf. cercet.¹IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldova²IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, Chișinăue-mail: anamoscovciuc@yandex.ru

Rezumat.

Potrivit studiilor BPOC în rândul persoanelor infectate cu SARS-CoV2 nu este o patologie concomitentă comună. Frecvența de depistare a BPOC printre bolile concomitente la pacienții cu COVID-19 este detectată mai rar decât în populație generală. Cu toate acestea, BPOC agravează evoluția infecției cu coronavirus, crescând riscul de rezultate nefaste ale bolii și a riscului de deces. Infecția cu coronavirus la pacienții cu BPOC evoluează mai sever în comparație cu alte boli concomitente și duce mai des la spitalizare în comparație cu alte boli concomitente. BPOC, fiind un factor de risc pentru COVID-19 sever, crește probabilitatea spitalizărilor repetate, transferurilor în secție de terapie intensivă și sporirea numărului deceselor.

Cuvinte cheie: COVID-19, BPOC, comorbiditate, SARS-CoV-2.

Summary. Comorbidity of COVID-19 - COPD: Characteristics and Evolution.

According to studies, COPD is not a common comorbidity among people infected with SARS-CoV2. The frequency of COPD detection among comorbidities in patients with COVID-19 is less frequent than in the general population. However, COPD worsens the course of coronavirus infection, increasing the risk of adverse outcomes and death. Coronavirus infection in patients with COPD is more severe compared to other comorbidities and more often leads to hospitalization compared to other comorbidities. COPD, being a risk factor for severe COVID-19, increases the likelihood of rehospitalizations, transfers to intensive care units and increased mortality.

Keywords: COVID-19, COPD, comorbidity, SARS-CoV-2.

Реферат. Коморбидность КОВИД-19 - ХОБЛ: характеристика и эволюция.

По данным исследований, ХОБЛ у лиц инфицированных SARS-CoV2, не является частой сопутствующей патологией. Частота выявления ХОБЛ среди сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19 выявляется реже, чем в общей популяции. Однако ХОБЛ ухудшает течение коронавирусной инфекции, повышая риск неблагоприятных исходов заболевания и риск летального исхода. Коронавирусная инфекция у больных ХОБЛ протекает тяжелее по сравнению с другими сопутствующими заболеваниями и чаще приводит к госпитализации по сравнению с другими сопутствующими заболеваниями. ХОБЛ, являясь фактором риска тяжелого течения COVID-19, увеличивает вероятность повторных госпитализаций, переводов в отделения интенсивной терапии и увеличения смертности.

Ключевые слова: КОВИД-19, ХОБЛ, коморбидность, SARS-CoV-2.

Introducere.

La sfârșitul anului 2019, a fost identificată o nouă infecție respiratorie acută cauzată de coronavirus din genul Betacoronavirus, numită SARS-COV-2, iar în martie 2020 au apărut date care indică apariția COVID-19 în majoritatea țărilor lumii [1]. Potrivit datelor OMS, 771 de milioane de persoane au fost infectate cu COVID-19 din 2020 până în octombrie 2023, iar peste 6,9 milioane de cazuri au fost fatale. O nouă infecție cu coronavirus a provocat o situație epidemiologică globală dificilă, devenind

o problemă la nivel mondial [2, 3]. Coronaviruşii sunt o familie de viruși ARN care provoacă leziuni ale tractului respirator superior și, mai rar, tractului gastrointestinal și altor organe. Cele mai periculoase pentru om, care provoacă sindrom respirator sever, sunt: SARS-COV-2, care a provocat o epidemie de sindrom respirator acut în 2002; MERS-COV în 2012 a provocat o infecție respiratorie severă și SARS-COV-2, care produce dezvoltarea pneumoniei interstițiale și a sindromului de detresă respiratorie acută [4, 5].

Scopul.

Analiza și sinteza literaturii pe specialitate privind particularitățile evolutive ale comorbidității COVID-19 - BPOC.

Material și metode.

S-au analizat rezultatele studiilor referitor BPOC și COVID-19. Totodată, în articol sunt reflectate principiile și particularitățile evolutive al comorbidității BPOC + COVID-19. Ca sursă de literatură științifică au fost utilizate următoarele baze de date: Google Scholar, MEDLINE, EMBASE, PubMed. Cuvintele cheie care au fost folosite în căutare: „BPOC”, „COVID-19”, „comorbiditate”, „SARS-COV-2”.

Rezultate și discuții.

Noua infecție cu coronavirus provoacă o gamă largă de procese patologice la om. Coronavirus SARS-COV-2 este o boală zoonotică, ale cărei simptome principale sunt insuficiența respiratorie și sindromul de detresă respiratorie [6]. Datele din literatură conchid că noul coronavirus folosește receptorii enzimei de conversie a angiotensinei pentru a pătrunde în celule II (ACE_2) de pe epiteliul mucoasei [7]. Receptorii ACE_2 se găsesc în cantități mari în membrana mucoasă a tractului respirator superior, plămâni, rinichi, inimă și glanda tiroidă. Pătrunderea virusului în celulă depinde de activitatea proteazei TMPRSS2 [8, 9, 10]. Atunci când BPOC și COVID-19 sunt combinate are loc hiperactivarea limfocitelor Th-1, Th-17, eliberarea masivă de citokine antiinflamatorii IL-1, IL-6, IL-8, IL-24, TNF-alfa, ce poate duce la detresă respiratorie acută - sindrom și afectarea severă a funcției pulmonare [11, 12]. În comorbiditatea COVID-19 și BPOC, severitatea modificărilor fibrotice în țesutul pulmonar este asociată cu producția de IL-6 și alte citokine antiinflamatorii [13]. O evoluție severă a COVID-19 este observată la persoanele care au o expresie ridicată a ACE_2 : în țesuturile persoanelor cu diabet zaharat, boli ale sistemului cardiovascular și bronhopneumopatie cronică obstructivă (BPOC) [14].

BPOC este una dintre cele mai frecvente boli respiratorii cronice, care se caracterizează prin inflamarea persistentă a căilor respiratorii și limitarea fluxului de aer, iar în unele cazuri, în prezența distrugerii țesutului pulmonar – emfizem. Pe măsura progresiei bolii, apare hiperinflația pulmonară, din cauza golirii incomplete a alveolelor – formarea capcanelor de aer. Evoluția progresivă a BPOC duce la afectarea perfuziei țesutului pulmonar, hipoxemie și hipercapnie. În BPOC, procesul patologic în tractul respirator inferior este ireversibil și progresiv [15, 16]. Prevalența BPOC în rândul celor infectați cu SARS-CoV2 nu este o patologie concomitentă comună. Frecvența de depistare a BPOC în șirul

bolilor concomitente la persoanele cu COVID-19 a fost detectată mai rar decât în populație generală [17, 18]. Potrivit GOLD, 2021 prevalența BPOC în rândul pacienților cu COVID-19 rămâne scăzută [19]. Rezultatele publicate ale unei analize naționale efectuate în China în 2020 au arătat că BPOC a fost diagnosticată la 2% dintre persoanele diagnosticate cu COVID-19 [20]. Un alt studiu realizat în China, care a inclus 1009 pacienți cu COVID-19 diagnosticat în laborator, a constatat BPOC în 1,1% [21]. Lupia T. confirmă poziția incidenței scăzute a BPOC la pacienții cu COVID-19, conform căreia BPOC este diagnosticată la 2,9% dintre pacienții cu COVID-19 [22]. Date privind prevalența relativ scăzută a BPOC în rândul pacienților cu COVID-19 au fost obținute în SUA – 5,1% [23]. O prevalență similară a BPOC (3%) s-a înregistrat la pacienții cu COVID-19 care solicitau asistență în instituțiile medicale din New York [24]. Datele prezentate din literatura străină și autohtonă menționează faptul că BPOC, deși nu este o patologie comorbidă comună cu COVID-19, în același timp agravează evoluția infecției cu coronavirus, în vederea agravării stării pacienților, la fel crescând riscul de rezultate nefaste ale bolii, toate împreună reducând calitatea vieții și speranța de viață. Savanții chinezi, la fel și studiile retrospective au demonstrat că dezvoltarea COVID-19 pe fondalul BPOC crește riscul de infecție severă de 5,97 ori [14, 25]. Date similare au fost obținute în studiile savanților italieni, confirmând influența BPOC ca patologie comorbidă care crește riscul de COVID-19 sever de aproape 5 ori [14, 25].

Rezultatele studiilor indică faptul că BPOC este un factor care influențează evoluția COVID-19 și duce la un rezultat nefavorabil al bolii. Principalele cauze patogene sunt exprimarea crescută a receptorilor ACE_2 , modificările răspunsului inflamator local și sistemic la pacienții cu BPOC, scăderea stării imunitare, clearance-ul mucociliar afectat și arhitectura bronșică [26, 43, 44]. O meta-analiză a unor autori italieni [26] confirmă, de asemenea, similitudinea rezultatelor obținute, indicând o creștere de cinci ori a severității bolii atunci când BPOC și COVID-19 sunt combinate [26, 27]. Date similare au fost obținute într-un studiu Zhao Q. et al. conform căruia prezența BPOC a condus la o evoluție mai severă (de aproape 4 ori) a COVID-19 [28]. O evoluție mai severă a COVID-19 a fost observată și la pacienții cu BPOC supraponderali [29]. Conform datelor prezentate în literatura de specialitate pentru COVID-19, frecvența BPOC ca boală comorbidă este descrisă mai puțin frecvent în comparație cu alte nosologii comorbide [30, 31]. Infecția cu coronavirus la pacienții cu BPOC este mai severă în comparație cu

alte boli concomitente și duce mai des la spitalizare în comparație cu alte boli concomitente [32, 33].

Un studiu realizat în Italia indică faptul că prezența BPOC ca patologie comorbidă crește riscul de COVID-19 sever de peste 5 ori, cu o incidență mai mare a spitalizării primare și reinternări cu 2,3% [34]. Un studiu care examinează rolul comorbidităților în COVID-19 a relevat o prevalență ridicată a BPOC (18%) în rândul pacienților internați [35]. Rezultatele unui studiu realizat în SUA au arătat că atunci când BPOC și COVID-19 sunt combinate, pacienții se confruntă cu spitalizări mai lungi în secții de boli infecțioase, o frecvență crescută a spitalizării în secții de terapie intensivă, o necesitate mare de ventilație mecanică și mortalitate spitalicească ridicată [36].

BPOC, fiind un factor de risc pentru COVID-19 sever, crește probabilitatea unui rezultat nefavorabil al bolii. Principalele puncte care contribuie la creșterea riscului de COVID-19 sever în BPOC sunt: modificările morfologice sub formă de emfizem; patologia comorbidă în BPOC, asociată în principal cu sistemul cardiovascular și endocrin.

Când BPOC și COVID-19 sunt comorbide, apar o serie de factori care contribuie la severitatea bolii: hipoxia; reducerea funcției de drenaj a plămânilor; afectarea epiteliului ciliat; sindrom bronho-obstructiv; formarea inflamației cronice; stresul oxidativ [32, 37].

Din datele prezentate reiese clar că, în ciuda prevalenței relativ mici a BPOC în timpul infecției cu SARS-CoV-2, această patologie comorbidă duce la o agravare semnificativă a evoluției bolii, spitalizare mai frecventă în secțiile de terapie intensivă și mortalitate ridicată intraspitalicească.

Într-un studiu realizat de Mehra M.R. din 9.000 de pacienți cu COVID-19, în combinație cu BPOC, numărul deceselor spitalicești a crescut de trei ori comparativ cu pacienții fără BPOC [38]. O meta-analiză a datelor din 11 studii, care au inclus 2002 de pacienți cu BPOC și COVID-19 confirmată în laborator, a arătat o creștere de patru ori a dezvoltării bolii severe și o creștere de două ori a deceselor [28, 39].

Rezultatele unei meta-analize efectuate de savanți chinezi indică faptul că rata globală de mortalitate din cauza COVID-19 a fost de 2,3%, în timp ce la pacienții cu o combinație de COVID-19 + BPOC – 6,3% [11].

Un studiu al impactului BPOC asupra rezultatului COVID-19 indică faptul că atunci când BPOC și COVID-19 sunt combinate, spitalizarea crește de 4 ori; în secția de terapie intensivă – de 1,35 ori; iar numărul deceselor de 2,47 ori [11].

Pe baza rezultatelor care au evaluat impactul BPOC asupra mortalității în COVID-19, s-a ajuns la

concluzia că BPOC, alături de hipertensiunea arterială, bolile cardiovasculare, diabetul zaharat și vârsta peste 65 de ani, se numără printre afecțiunile asociate cu un risc ridicat de deces [32, 40]. Analiza datelor și a studiilor publicate au relevat o relație între BPOC și COVID-19 sever. Combinația unei noi infecții cu coronavirus cu BPOC, înrăutățirea stării pacienților, duce la spitalizarea în secțiile de terapie intensivă, un nivel ridicat al deceselor și este astfel un predictor direct al rezultatelor adverse. O altă caracteristică a evoluției unei noi infecții cu coronavirus în combinație cu BPOC este sexul pacienților. Rezultatele rezumate ale mai multor studii indică caracteristici de gen în răspândirea și cursul COVID-19. Conform rapoartelor medicale obținute de la 552 de spitale situate în 30 de provincii din China, majoritatea pacienților (58%) erau bărbați. La bărbați, noua infecție cu coronavirus a fost diagnosticată mai des și a fost mai severă decât la femei [31, 41, 42].

Potrivit rezultatelor studiilor, pacienții cu BPOC au un prognostic mai rău după ce au suferit o nouă infecție cu coronavirus [45]. Studiile reflectă din ce în ce mai mult consecințele pe termen lung ale COVID-19. La marea majoritate a pacienților (80%), boala cauzată de noua infecție cu coronavirus a fost ușoară sau asimptomatică. Acești pacienți au primit tratament în ambulatoriu. În 20% din cazuri, evoluția (COVID-19 + BPOC) a fost mai gravă și a necesitat spitalizare, din care un sfert dintre pacienți au necesitat terapie intensivă [46].

La o serie de pacienți, după un anumit timp după îmbolnăvire cu COVID-19, indiferent de severitatea patologiei comorbide, au fost diagnosticate boli cronice stabilite anterior sau au fost diagnosticate pentru prima dată alte boli [47]. Potrivit OMS, fiecare a zecea persoană care a suferit de COVID-19 a prezentat complicații a diferitor organe și sisteme [48]. Conform datelor obținute, în timpul exacerbării patologiei concomitente (BPOC) după suportarea COVID-19, reinternările după externarea din spital au fost observate mai des (6,8%) decât în rândul celor internați inițial (2,9%) [34].

Concluzie.

BPOC ca patologie comorbidă la pacienții cu COVID-19 are un prognostic mai rău după contracararea infecției noi cu coronavirus. Conform rezultatelor studiilor publicate, în timpul pandemiei, proporția pacienților cu BPOC în rândul celor infectați cu SARS-CoV-2 a fost scăzută în comparație cu alte boli concomitente. În același timp, combinația BPOC cu COVID-19 crește riscul de evoluție severă, crescând frecvența spitalizărilor, adesea cu transfer în secții de terapie intensivă și sporirea deceselor.

Astfel, prezența BPOC la pacienții cu COVID-19 este un predictor direct al unui rezultat nefavorabil al COVID-19.

Bibliografie.

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease*. <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>
2. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data. <https://data.who.int/>
3. Alqahtani, J.S., Oyelade, T., Aldhahir, A.M. et al. *Prevalence, severity and mortality associated with COPD and smoking in patients with COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis*. PLoS One. 2020; 15 (5):
4. Zhang, X.Y., Huang, H.J., Zhuang, D.L., et al. *Biological, clinical and epidemiological features of COVID-19, SARS and MERS and AutoDock simulation of ACE2*. Infect Dis Poverty. 2020. 9(1). p.99.
5. Marcello, R.K., Dolle, J., Grami, S. et al. *Characteristics and outcomes of COVID-19 patients in New York City's Public Hospital System*. PLoS One. 2020 Dec 17;15(12):e0243027.
6. Huang, Y., Tan, C., Wu, J., et al. *Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase*. Respir. Res. 2020. 21(1). p. 163.
7. Beyerstedt, S., Casaro, E.B., Rangel, É.B. *COVID-19: Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARSCoV-2 infection*. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2021;40(5):905–919.
8. Saheb Sharif-Askari, N., Saheb, Sh. F., Alabed, M. et al. *Airways expression of SARS-CoV-2 receptor, ACE-2, and TMPRSS2 is lower in children than adults and increases with smoking and COPD. Version 2*. Mol. Ther. Methods Clin. Dev. 2020; 18: 1–6.
9. Zhou, P., Yang, X.L., Wang, X.G., et al. *A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin*. Nature. 2020; 579(7798): 270-273.
10. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., et al. *SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor*. Cell. 2020; 16:181(2): 271-280.
11. Huang, C., Wang, Y., Li, X., et al. *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China*. The Lancet. 2020;395(10223):497-506.
12. Li, G., Fan, Y., Lai, Y., et al. *Coronavirus infections and immune responses*. Journal of medical virology. 2020; 92(4):424-432. <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>.
13. Leask, A. *COVID-19: is fibrosis the killer?* Journal of Cell Communication and Signaling. 2020;14(2):255.
14. Wang, B., Li, R., Lu, Z., et al. *Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis*. Aging (Albany NY). 2020; 12 (7): 6049–6057.
15. Смирнова, М.И., Антипушина, Д.Н., Курехян, А.С. *Хроническая обструктивная болезнь легких и COVID-19: данные к лету 2020 года, подходы к оказанию медицинской помощи и профилактике*. Профилактическая медицина. 2020; 23(8):37–44.
16. Федеральные клинические рекомендации МЗ РФ “Хроническая обструктивная болезнь легких”, 2018. https://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf
17. Павленко, В.И., Кулик, Е.Г., Нарышкина, С.В. *Хроническая обструктивная болезнь легких как коморбидное состояние при COVID-19*. Амурский медицинский журнал, 2021, nr. 1, pp. 11-17.
18. Yin, T, Li, Y, Ying, Y, et al. *Prevalence of comorbidity in Chinese patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis of risk factors*. BMC Infect Dis. 2021 Feb 22;21(1):200. doi: 10.1186/s12879-021-05915-0.
19. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *GOLD COVID-19 Guidance*. Available at: GOLD COVID-19 Guidance Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease GOLD (goldcopd.org).
20. Fang, X., Li, S., Yu, H., et al. *Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis*. Aging (Albany NY). 2020. 12(13). P.12493-12503.
21. Yang, X., Yu, Y., Xu, J., et al. *Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study*. Lancet Respir Med. 2020 8(5). P. 475-481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
22. Lupia, T., Scabini, S., Mornese, P.S. et al. *2019 novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak: A new challenge*. J. Glob. Antimicrob. Resist. 2020; 21: 22–27.
23. Goyal, P., Choi, J.J., Pinheiro, L.C. et al. *Clinical characteristics of COVID-19 in New York city: Multicenter study*. N. Engl. J. Med. 2020; 382 (24): 2372–2374.
24. Argenziano, M.G., Bruce, S.L., Slater, C.L. et al. *Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series*. BMJ, 2020, vol. 369: m1996.
25. Svist, P.G., Torchinsky, N.V., Briko, N.I., et al. *Prevalence of bronchial asthma and COPD in comorbidity with COVID-19*. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2024; 23(1):66-76 (In Russ.).
26. Lippi, G., Henry, B.M. *Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. Respir. Med. 2020. 167. P.105941.
27. Shchikota, A.M., Pogonchenkova, I.V., Turova, E.A., et al. *Chronic obstructive pulmonary disease and COVID-19: topical issues*. Pulmonologiya. 2020; 30 (5): 599–608 (in Russian).
28. Zhao, Q., Meng, M., Kumar, R. et al. *The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: A systemic review and meta-analysis*. J. Med. Virol. 2020; 92 (10):1915–1921.
29. Higham, A., Singh, D. *Increased ACE2 expression in the bronchial epithelium of COPD patients who are overweight*. Obesity (Silver Spring). 2020; 28 (9): 1586–1589.

30. Feng, Y., Ling, Y., Bai, T., et al. *COVID-19 with Different Severities: A Multicenter Study of Clinical Features*. Am J Respir Crit Care Med. 2020 Jun 1; 201(11):1380-1388.
31. Guan, W.J., Ni, Z. Y., Hu, Y., et al. *Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China*. N. Engl. J. Med., 2020, Vol. 382, № 18. P. 1708–1720.
32. Gerayeli, F.V., Milne, S., Cheung, C., et al. *COPD and the risk of poor outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis*. E Clinical Medicine. 2021; 33:100789.
33. Wu, F., Zhou, Y., Wang, Z., et al. *Clinical characteristics of COVID-19 infection in chronic obstructive pulmonary disease: A multicenter, retrospective, observational study*. J. Thorac. Dis. 2020;12(5):1811–1823.
34. Somani, S., Richter, F., Fuster, V., et al. *Characterization of patients who return to hospital following discharge from hospitalization for COVID-19*. medRxiv. 2020.
35. Docherty, A.B., Harrison, E.M., Green, C.A. et al. *Features of 20 133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study*. BMJ. 2020; 369: m1985.
36. Sheikh, D., Tripathi, N., Chandler, T.R., et al. *Clinical outcomes in patients with COPD hospitalized with SARS-CoV-2 versus non-SARS-CoV-2 community-acquired pneumonia*. Respir. Med. 2022 an; 191: 106714.
37. Zaryanova, E.A., Osipova, G.L., Osipova, V.V. *Chronic obstructive pulmonary disease and COVID-19*. Pulmonologiya. 2022; 32 (5): 755–762 (in Russian).
38. Mehra, M.R., Desai, S.S., Kuy, S., et al. *Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19*. N. Engl. J. Med., 2020; 382(25):e102.
39. Krayushkin, S.I., Ivakhnenko, I.V., Sushchuk, E.A., et al. *Management of patients with chronic obstructive pulmonary disease in COVID 19 pandemic*. Medical alphabet. 2020; (19): 77–80.
40. Samoylov, K.V., Bukreeva, E.B., Boyarko, V.V., et al. *Features of COVID-19 in patients with chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, and cardiovascular comorbidity*. The Siberian Journal of Clinical and Exp. Med. 2022; 37(4):63–69.
41. Cai, H. *Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19*. Lancet Respir. Med. 2020; 8 (4): e20. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30117-X.
42. Zhang, H., Tang, K., Fang, R., et al. *What dermatologists could do to cope with the novel coronavirus (SARS-CoV-2): a dermatologist's perspective from China*. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2020 May;34(5):e211-e212.
43. Condrățchi, D. *Optimizarea expertizei medico-sociale în bronhopneumopatia obstructivă cronică*. Rezumatul tezei de doctor în științe medicale. Chișinău, 2024. 31 p.
44. Moscovciuc, A., Simionica, I., Scalețchi, V., Șincarenco, I. *Bronhopneumopatia obstructivă cronică: interconexiunea genelor candidate ACE cu manifestări clinice de boală (sinteza de literatură)*. Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova. Medical Sciences, 63(3), 271-275.
45. Emami, A., Javanmardi, F., Pirbonyeh, N., et al. *Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis*. Arch Acad Emerg Med. 2020 Mar 24;8(1):e35.
46. Wu, Z., McGoogan, J.M. *Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention*. JAMA 2020; 323 (13): 1239–1242.
47. Silva, A.B., Siqueira, S., et al. *Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms*. Viruses. 2021 Apr 18;13(4):700.
48. World Health Organization. *A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus*. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_cond. (6 October 2021).

Publicație realizată în cadrul Programului instituțional de cercetare pentru anii 2024-2027, 120102 Impactul infecției COVID-19 asupra evoluției bolilor pulmonare cronice.

CZU: 616.24-036.22:616.98:578.834-08

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.47>

IMPACTUL COVID-19 ASUPRA BPOC: COMPLICAȚIILE PE TERMEN SCURT ȘI CONSECINȚE PE TERMEN LUNG

Diana CONDRATȚCHI, cercet. științific,
Serghei PISARENCO, dr. hab. în șt. med., conf. univ.,
Constantin MARTÎNIUC, dr. hab. în șt. med., conf. cercet.,
Larisa PROCOPȘIN, dr. în șt. med., conf. cercet.,
Corina ROTARU-LUNGU, cercet. științific.

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

e-mail: diana.condratchi@gmail.com

Rezumat.

Pandemia de COVID-19 a afectat grav pacienții cu bronhopneumopatie cronică obstructivă (BPOC), accentuând vulnerabilitatea acestora pentru complicații severe. Expresia crescută a receptorilor ACE₂ și inflamația cronică la pacienții cu BPOC contribuie la agravarea infecției COVID-19, crescând riscul de complicații precum sindromul de detresă respiratorie acută, hipoxie și tromboze. Pe termen lung, la pacienții cu BPOC, COVID-19 este asociat cu fibroză pulmonară și sindrom post-COVID manifestat prin oboseală cronică și activitate fizică redusă. Lucrarea își propune să analizeze mecanismele patofiziologice, consecințele COVID-19 pe termen scurt și lung pentru pacienții cu BPOC și să ofere recomandări clinice pentru a le îmbunătăți calitatea vieții.

Cuvinte cheie: COVID-19, BPOC, complicații, patofiziologie, reabilitare respiratorie, inflamație, furtună citokinică, disfuncție endotelială, consecințe pe termen lung, sindrom post-COVID.

Summary. The Impact of COVID-19 on COPD: Short-Term Complications and Long-Term Consequences.

The COVID-19 pandemic has profoundly impacted patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), increasing their susceptibility to severe complications. Elevated ACE₂ receptor expression and chronic inflammation in COPD patients contribute to a more severe course of COVID-19, heightening the risk of complications such as acute respiratory distress syndrome (ARDS), hypoxia, and thrombosis. Long-term, COVID-19 is associated with pulmonary fibrosis and post-COVID syndrome in COPD patients, manifesting as chronic fatigue and reduced physical activity. This study aims to elucidate pathophysiological mechanisms, analyze short- and long-term consequences of COVID-19 for COPD patients, and develop clinical recommendations to improve their quality of life.

Keywords: COVID-19, COPD, chronic obstructive pulmonary disease, complications, pathophysiology, respiratory rehabilitation, inflammation, cytokine storm, endothelial dysfunction, long-term outcomes, post-COVID syndrome.

Реферат. Воздействие COVID-19 на хроническую обструктивную болезнь лёгких (ХОБЛ):

краткосрочные осложнения и долгосрочные последствия.

Пандемия COVID-19 оказала значительное влияние на пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ), увеличив их уязвимость к тяжелым осложнениям. У пациентов с ХОБЛ высокая экспрессия ACE₂ рецепторов и хроническое воспаление, что способствует более тяжелому течению COVID-19, увеличивая риск осложнений, таких как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), гипоксия и тромбообразование. На долгосрочной основе COVID-19 у пациентов с ХОБЛ ассоциируется с фиброзом лёгких и постковидным синдромом, проявляющимся хронической усталостью и снижением физической активности. Целью данной работы является выявление патофизиологических механизмов, анализ краткосрочных и долгосрочных последствий COVID-19 для пациентов с ХОБЛ и разработка клинических рекомендаций для улучшения качества их жизни.

Ключевые слова: COVID-19, ХОБЛ, хроническая обструктивная болезнь лёгких, осложнения, патофизиология, респираторная реабилитация, воспаление, цитокиновый шторм, эндотелиальная дисфункция, долгосрочные последствия, постковидный синдром.

Introducere.

Pandemia COVID-19 a avut un impact semnificativ și fără precedent asupra sistemului global de sănătate, afectând în special pacienții cu boli respiratorii cronice, cum ar fi bronhopneumopatia cronică obstructivă. BPOC este o boală comună și severă, caracterizată prin limitarea ireversibilă a

fluxului de aer, inflamația cronică a căilor respiratorii și modificări progresive ale țesutului pulmonar. Aceste modificări reduc important calitatea vieții pacienților, limitându-le activitatea cotidiană și crescând riscul de infecții respiratorii. Infecția cu SARS-CoV-2, care afectează în primul rând sistemul respirator, reprezintă o amenințare pentru pacienții cu BPOC și

poate provoca complicații care pun viața în pericol, inclusiv insuficiență respiratorie severă și afectarea țesutului pulmonar [1, 2].

Pacienții cu BPOC sunt deosebit de susceptibili către boli severe cauzate de COVID-19 din mai multe motive. În primul rând, inflamația cronică și remodelarea căilor respiratorii la pacienții cu BPOC duce la reducerea funcției pulmonare și crește susceptibilitatea acestora la infecții. În al doilea rând, acești pacienți au adesea o expresie crescută a enzimei de conversie a angiotensinei 2 (ACE_2), receptorul prin care SARS-CoV-2 pătrunde în celulele corpului. Un nivel ridicat de expresie al ACE_2 facilitează infectarea virală a celulelor țesutului pulmonar și crește probabilitatea de a dezvolta complicații severe, cum ar fi sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS), hipoxia și formarea de trombi [5, 9, 10].

Totodată, în combinația BPOC și COVID-19, procesele inflamatorii joacă un rol semnificativ, inclusiv producția excesivă de citokine, ceea ce duce la fenomenul de „furtună citokinică”. Acest răspuns inflamator puternic dăunează nu numai țesutului pulmonar, ci și vaselor sanguine, agravând insuficiența respiratorie și crescând riscul de complicații sistemice. Reacțiile inflamatorii în COVID-19 sunt însoțite de disfuncția endotelială și perturbarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS). Deteriorarea endoteliului crește permeabilitatea vasculară și favorizează formarea de trombi, care este deosebit de periculoasă pentru pacienții cu BPOC. Întreruperea RAAS, la rândul său, determină creșterea vasoconstricției și a proceselor inflamatorii, agravând și mai mult insuficiența respiratorie și crescând riscul de complicații severe [13, 17].

Deși majoritatea pacienților cu COVID-19 se recuperează complet, însă conform Organizației Mondiale a Sănătății, 10-20% dintre persoanele care supraviețuiesc infecției continuă să aibă complicații, inclusiv sindromul post-Covid. Acest sindrom este de obicei diagnosticat nu mai devreme de 3 luni după infectare cu condiția ca simptomele vor persista cel puțin 2 luni și nu se vor explica prin alte boli cu simptome similare [6, 18].

Scopul.

Studierea și sinteza literaturii științifice privind complicațiile și impactul COVID-19 la pacienții cu BPOC.

Material și metode.

În acest studiu sunt utilizate publicații științifice actuale și documente juridice selectate din baze, cum ar fi PubMed și Google Scholar. Materialul de cercetare a inclus lucrări științifice pe teme fiziopatologice BPOC și COVID-19, abordări terapeutice ale tratamentului pacienților cu exacerbari cauzate de

COVID-19. Principalele metode de cercetare au inclus analiza literaturii științifice pentru a identifica mecanismele patogenetice ale complicațiilor COVID-19 la pacienții cu BPOC și metoda analizei sistemice pentru structurarea și rezumarea datelor. S-a luat în considerare și experiența proprie a autorilor, care a făcut posibilă completarea analizei teoretice cu aspecte practice.

Rezultate și discuții.

Complicațiile pe termen scurt ale COVID-19 la pacienții cu BPOC

BPOC și fumatul cresc semnificativ riscul de COVID-19 sever, exacerband patogeniza bolii și contribuind la dezvoltarea complicațiilor. Pacienții cu BPOC infectați cu SARS-CoV-2 necesită spitalizare și terapie intensivă mult mai des decât pacienții fără boală respiratorie. Acest lucru se datorează inflamației cronice și modificărilor structurale ale plămânilor, care cresc probabilitatea să dezvolte insuficiență respiratorie acută atunci când sunt infectați cu COVID-19. Virusul SARS-CoV-2 intensifică procesele inflamatorii, determinând deteriorarea sistemului respirator deja slăbit la pacienții cu BPOC, ceea ce duce la deteriorarea rapidă a funcției pulmonare și necesită intervenție imediată [1, 2].

În plus, pacienții cu BPOC dezvoltă adesea sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS), necesitând suport respirator urgent și terapie intensivă. Tratamentul este complicat de riscul mare de a dezvolta infecții secundare, cum ar fi pneumonia bacteriană sau sepsisul, precum și nevoia de spitalizare prelungită. Cercetările arată că mulți pacienți cu BPOC necesită suport respirator pe termen lung chiar și după externare, ceea ce crește sarcina asupra resurselor medicale și evidențiază importanța unei abordări cuprinzătoare a reabilitării și a urmăririi pe termen lung [4].

Complicații precum insuficiența respiratorie

Insuficiența respiratorie acută este una dintre cele mai frecvente și grave complicații ale COVID-19 la pacienții cu BPOC. Modificările cronice ale țesutului pulmonar la acești pacienți, cauzate de inflamația prelungită și schimbul de gaze afectat, deteriorează semnificativ capacitatea de a face față infecției virale. Virusul SARS-CoV-2 provoacă leziuni suplimentare alveolelor și celulelor epiteliale ale plămânilor, ceea ce duce la întreruperea capacității organismului în schimbul de gaze și, în cele din urmă, la dezvoltarea insuficienței respiratorii.

Pacienții cu BPOC care dezvoltă insuficiență respiratorie au un risc mare de mortalitate, mai ales dacă au comorbidități preexistente precum boli cardiovasculare sau diabet. Un studiu realizat

de Hoffmann și colegii [9, 10] a arătat că virusul SARS-CoV-2 provoacă distrugerea semnificativă a țesutului pulmonar, ceea ce crește riscul de a dezvolta fibroză pulmonară la pacienții cu BPOC care au avut COVID-19. Această complicație poate agrava semnificativ rezultatele pe termen lung și necesită monitorizare pe termen lung și suport medical.

Rezultate după externare și recuperarea

Pacienții cu BPOC care s-au vindecat de COVID-19 se confruntă adesea cu o recuperare prelungită, care este asociată cu un risc sporit de sindrom post-Covid și deteriorarea funcției pulmonare. Chiar și după părăsirea spitalului, mulți pacienți continuă să resimtă simptome precum oboseală, dificultăți de respirație și scăderea activității fizice, care pot persista câteva luni. Sindromul post-Covid (sau long COVID) la pacienții cu BPOC este mai pronunțat în comparație cu populația generală, ceea ce se explică prin funcția deja slăbită a sistemului respirator la astfel de pacienți [19].

Pentru ameliorarea rezultatelor pentru pacienții cu BPOC, reabilitarea respiratorie, care include activitate fizică, exerciții de respirație și sprijin din partea personalului medical, este un element important. Programele de reabilitare ar trebui începute cât mai curând posibil pentru a minimiza riscul de apariție a complicațiilor cronice și pentru a îmbunătăți calitatea generală a vieții pacienților. Un studiu realizat de Yohannes [19] evidențiază importanța integrării suportului psihologic în programele de reabilitare pentru a reduce anxietatea și depresia, care pot afecta recuperarea pacienților cu BPOC.

Impact asupra necesității de spitalizare și terapie intensivă

Pacienții cu BPOC infectați cu COVID-19 au mai multe șanse să necesite spitalizare și terapie intensivă în comparație cu populația generală. Inflamația cronică a țesutului pulmonar și capacitatea scăzută a schimbului de gaze îi fac pe acești pacienți deosebit de vulnerabili la insuficiența respiratorie acută. Ca regulă, acești de pacienți necesită o intervenție medicală mai intensivă, inclusiv suport respirator și ventilație invazivă. Conform unei revizuii sistematice realizate de Alqahtani et al. [1, 2], mai mult de 40% dintre pacienții cu BPOC infectați cu COVID-19 necesită ventilație invazivă. Această rată este semnificativ mai mare în comparație cu pacienții fără afecțiuni respiratorii, ceea ce confirmă necesitatea unui tratament mai intensiv al pacienților cu BPOC.

În plus, spitalizarea prelungită crește riscul de a dezvolta infecții secundare și complicații precum tromboză, sepsis și insuficiență respiratorie prelungită. Astfel de pacienți necesită multe luni de

reabilitare și pot menține simptome de insuficiență respiratorie chiar și după externarea din spital. Un studiu realizat de Zhao și colegii [20] a remarcat că pacienții cu BPOC au de două ori mai multe șanse de a dezvolta insuficiență respiratorie cu COVID-19 decât pacienții fără boală respiratorie.

Complicații precum insuficiența respiratorie

Insuficiența respiratorie acută este una dintre cele mai grave complicații ale COVID-19 la pacienții cu BPOC. Virusul SARS-CoV-2 provoacă inflamație și deteriorare a alveolelor, ceea ce afectează capacitatea acestora de a furniza oxigen în sânge. La pacienții cu BPOC care au deja schimburi de gaze afectate, acest lucru poate duce la o deteriorare semnificativă a stării și la necesitatea ventilației mecanice. Insuficiența respiratorie la pacienții cu BPOC este asociată cu o rată ridicată a mortalității, în special în rândul pacienților în vârstă și a celor cu comorbidități precum bolile cardiovasculare.

În plus, COVID-19 poate provoca leziuni permanente ale țesutului pulmonar, inclusiv fibroză, care agravează semnificativ rezultatele pe termen lung la pacienții cu BPOC. Un studiu realizat de Hoffmann et al. [9, 10] a demonstrat că SARS-CoV-2 poate provoca leziuni alveolare semnificative, ducând la dezvoltarea unor modificări fibrotice și scăderea funcției pulmonare la pacienți chiar și după recuperarea de la COVID-19. Acest lucru poate complica procesul de recuperare și poate crește riscul de a dezvolta complicații cronice.

Rezultate postspitalizare și recuperare

Odată externați din spital, pacienții cu BPOC care s-au vindecat de COVID-19 se confruntă cu un proces de recuperare lung și complex. Cercetările arată că mulți pacienți continuă să manifeste simptome precum dificultăți de respirație, oboseală și scăderea activității fizice timp de câteva luni după externare. Aceste simptome pot fi asociate cu sindromul post-Covid (covid lung), care este deosebit de pronunțat la pacienții cu BPOC.

Pentru astfel de pacienți, un element important al reabilitării este terapia continuată care vizează restabilirea funcției pulmonare și îmbunătățirea calității vieții. Programele de reabilitare pot include activitate fizică, terapie respiratorie și sprijin psihologic. Dovezile arată că reabilitarea precoce îmbunătățește funcția pulmonară și reduce ratele de readmisie. Studiul Yohannes [19] evidențiază nevoia de sprijin cuprinzător pentru pacienții cu BPOC care au avut COVID-19, care include atât măsuri medicale, cât și sociale care vizează îmbunătățirea calității vieții acestora.

Consecințele pe termen lung ale COVID-19 pentru pacienții cu BPOC

Progresia inflamației cronice și scăderea funcției pulmonare

Pacienții cu BPOC pot exprima o scădere accelerată a funcției pulmonare după COVID-19. Infecția cu SARS-CoV-2 provoacă inflamație acută, care exacerbează procesele inflamatorii cronice la pacienții cu BPOC, ceea ce poate duce la deteriorarea în continuare a țesutului pulmonar. Acești pacienți pot prezenta modificări permanente ale țesutului pulmonar, inclusiv fibroză și cicatrizarea alveolelor, care afectează capacitatea plămânilor în schimbul gazos și poate duce la consecințe ireversibile.

Cercetările sugerează că pacienții cu BPOC care au suportat COVID-19 se confruntă cu o scădere mai rapidă a volumului expirator forțat într-o secundă (FEV1), un indicator cheie al sănătății pulmonare. Aceste constatări sunt susținute de un studiu realizat de Benitez și colegii [4], care a remarcat că pacienții cu BPOC după COVID-19 au experimentat o scădere accelerată a VEMS în comparație cu pacienții care nu au fost infectați cu SARS-CoV-2. Aceste date evidențiază necesitatea monitorizării pe termen lung a funcției pulmonare la acești pacienți și utilizarea măsurilor preventive care vizează încetinirea progresiei bolii.

Sindromul post-Covid (long Covid) și impactul acestuia asupra stării pacienților cu BPOC.

Sindromul post-Covid, cunoscut și sub numele de COVID lung, este o problemă din ce în ce mai presantă pentru pacienții care au avut infecție cu SARS-CoV-2, în special pentru pacienții cu BPOC. Acest sindrom include simptome de lungă durată, cum ar fi oboseală, dificultăți de respirație, tulburări cognitive și depresie, care pot persista câteva luni după recuperare. Pacienții cu BPOC sunt în special susceptibili de a dezvolta COVID de lungă durată, deoarece sistemele lor respiratorii sunt deja slăbite de inflamația cronică și funcția pulmonară redusă.

Cercetările arată că până la 30-50% dintre pacienții cu BPOC care se recuperează după COVID-19 continuă să prezinte simptome de long COVID la 6 luni după recuperare. Aceste simptome pot reduce semnificativ calitatea vieții și necesită sprijin medical pe termen lung. Sindromul post-Covid poate include și consecințe psihologice și neurologice, complicând și mai mult procesul de recuperare pentru pacienții cu BPOC. Este important să se dezvolte programe de reabilitare care să includă atât sprijin fizic, cât și psihologic pentru a ajuta pacienții să facă față simptomelor lungi de COVID și să își îmbunătățească starea generală.

Impactul COVID-19 asupra incidenței exacerbărilor BPOC

COVID-19 poate crește semnificativ incidența exacerbărilor BPOC, în special pe termen lung. Cercetările arată că pacienții care se recuperează după COVID-19 experimentează o creștere a frecvenței și severității exacerbărilor BPOC în decurs de un an de recuperare. Acest lucru se datorează faptului că virusul provoacă modificări structurale în căile respiratorii, ceea ce crește vulnerabilitatea acestora la inflamații și infecții ulterioare.

Un studiu realizat de Benitez et al. [4] a remarcat că pacienții cu BPOC care au avut COVID-19 au avut o rată mai mare de exacerbări în decurs de 12 luni după recuperare decât cei care nu au fost expuși la infecția cu SARS-CoV-2. Acest lucru evidențiază necesitatea monitorizării pe termen lung și implementării măsurilor preventive pentru prevenirea exacerbărilor la pacienții cu BPOC care au avut COVID-19.

Consecințele psihologice și schimbările în calitatea vieții

Impactul psihologic al COVID-19 asupra pacienților cu BPOC este un aspect din ce în ce mai important al practicii clinice. Anxietatea legată de reinfecție, izolare și tratamentul pe termen lung poate provoca depresie și tulburări de anxietate la acești pacienți. Aceste probleme psihologice pot agrava simptomele fizice, cum ar fi scurtarea respirației și oboseala, care afectează negativ recuperarea generală.

Cercetările arată că anxietatea și depresia sunt deosebit de severe la pacienții cu BPOC după COVID-19. Un studiu realizat de Yohannes [19] evidențiază importanța sprijinului psihologic pentru pacienții cu BPOC care se recuperează de COVID-19, deoarece le poate ajuta la îmbunătățirea calității vieții și la accelerarea procesului de recuperare. Îngrijirea psihologică, cuplată cu terapie respiratorie și fizică, poate ajuta pacienții să facă față atât efectelor COVID-19, cât și ale BPOC.

Impactul asupra utilizării resurselor medicale și asupra duratei reabilitării

COVID-19 a crescut semnificativ povara asupra sistemului de sănătate, în special pentru pacienții cu boli cronice precum BPOC. Pacienții cu BPOC care s-au recuperat după COVID-19 au nevoie de asistență medicală continuă, inclusiv terapie respiratorie, programe de reabilitare fizică și îngrijire psihologică. Acești pacienți necesită adesea spitalizare prelungită și recuperare ulterioară, ceea ce crește sarcina asupra instituțiilor medicale și a resurselor sistemului de sănătate. Cu resurse limitate în timpul pandemiei, multe programe de reabilitare pentru pacienți internați

au fost suspendate, forțând pacienții să treacă la programe de recuperare la domiciliu [1, 2].

Reabilitarea pacienților cu BPOC include nu numai restabilirea funcției respiratorii, dar și acțiuni asupra activității fizice, reducerea anxietății și îmbunătățirea bunăstării generale. Durata reabilitării devine un aspect important, deoarece pacienții cu BPOC care au avut COVID-19 se recuperează mai lent în comparație cu pacienții fără boli respiratorii. Programele de reabilitare ar trebui să înceapă cât mai devreme posibil pentru a minimiza riscurile de recădere și pentru a îmbunătăți rezultatele pe termen lung. Cercetările arată că reabilitarea adecvată poate reduce ratele de readmisie în spitale și poate îmbunătăți sănătatea generală a pacienților [4, 17; Benitez et al., 2024].

Concluzie.

Pandemia COVID-19 a avut un impact semnificativ asupra pacienților cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC), exacerbându-le boala de bază și crescând vulnerabilitatea lor la complicații severe. Interacțiunea dintre COVID-19 și BPOC se datorează mai multor factori fiziopatologici, inclusiv inflamația cronică, exprimarea crescută a receptorilor ACE₂, modificările structurale ale țesutului pulmonar și disfuncția endotelială. Acești factori contribuie la o evoluție mai severă a COVID-19 la pacienții cu BPOC și cresc riscul de complicații precum sindromul de detresă respiratorie acută, hipoxia, formarea de trombi și infecții bacteriene secundare.

Rezultatele studiului confirmă că pacienții cu BPOC infectați cu COVID-19 necesită monitorizare medicală îmbunătățită, spitalizare prelungită și suport respirator intensiv. În plus, mulți dintre acești pacienți continuă să manifeste consecințe pe termen lung ale infecției, inclusiv scăderea funcției pulmonare, fibroză pulmonară și simptome post-Covid, cum ar fi oboseala cronică și dificultăți de respirație, care necesită programe de reabilitare specializate și monitorizare pe termen lung.

Pentru a îmbunătăți managementul clinic și a îmbunătăți calitatea vieții pacienților cu BPOC care au avut COVID-19, se recomandă implementarea unei abordări cuprinzătoare care să includă monitorizarea regulată a funcției pulmonare, accesul la programe de reabilitare respiratorie și suport psihologic. O parte importantă a măsurilor preventive este și vaccinarea împotriva COVID-19, gripă și infecții pneumococice, care vor reduce riscul de exacerbări repetate și complicații severe.

Astfel, o abordare sistematică a tratamentului și reabilitării pacienților cu BPOC care au avut COVID-19 este un pas important în reducerea la

minimum a consecințelor negative ale infecției, reducerea sarcinii asupra sistemului de sănătate și îmbunătățirea rezultatelor clinice pentru pacienții cu boli respiratorii cronice.

Recomandări practice

Pentru a îmbunătăți managementul clinic și reabilitarea pacienților cu BPOC care au avut COVID-19, pot fi propuse câteva recomandări cheie. În primul rând, este necesar să se asigure o monitorizare regulată a funcției pulmonare a unor astfel de pacienți, ceea ce va permite detectarea în timp util a deteriorării stării și va preveni dezvoltarea complicațiilor. Monitorizarea funcției pulmonare, inclusiv a parametrilor precum VEMS, va permite nu numai urmărirea dinamicii bolii, ci și identificarea semnelor sindromului post-Covid, care necesită o atenție specială și ajustări în tratament.

De asemenea, este important să se ofere pacienților cu BPOC acces la programe de reabilitare respiratorie. Astfel de programe pot include exerciții de respirație pentru întărirea mușchilor respiratori, terapie fizică pentru creșterea activității fizice și tehnici de terapie cognitiv-comportamentală pentru a îmbunătăți bunăstarea psiho-emoțională. O abordare integrată a reabilitării ajută la întărirea sănătății generale a pacienților și la îmbunătățirea calității vieții acestora, ceea ce este deosebit de important în condițiile bolilor cronice și a consecințelor COVID-19.

Suportul psihologic joacă un rol la fel de important, deoarece mulți pacienți cu BPOC care au avut COVID-19 prezintă simptome ale sindromului post-Covid, cum ar fi anxietatea și depresia. Psihoterapia și, dacă este necesar, suportul medicamentos ajută la atenuarea consecințelor psihologice ale bolii, îmbunătățind starea generală a pacienților și capacitatea lor de recuperare.

În plus, prevenirea infecțiilor rămâne una dintre cele mai importante măsuri. Vaccinarea regulată împotriva gripei, pneumococului și COVID-19 reduce riscul de exacerbări și complicații, ceea ce este deosebit de important pentru pacienții cu boli respiratorii cronice. Vaccinarea servește ca un instrument preventiv important pentru a minimiza riscul de infecții severe și pentru a menține o stare stabilă la pacienții cu BPOC.

Bibliografie.

1. Alqahtani, J. S., et al. *COVID-19 and Respiratory Disease: A Systematic Review of COPD and Smoking as Risk Factors*. Chest, vol. 158, no. 5, 2020, pp. 1511-1530.
2. Alqahtani, J. S., et al. *Prevalence, Severity, and Mortality Associated with COPD and Smoking in Patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis*. PLOS ONE, vol. 15, no. 5, 2020.

3. Alter, P., et al. *Impact of the COVID-19 Pandemic on the Behaviour and Health Status of Patients with COPD: Results from the German COPD Cohort COSYCONET*. ERJ Open Research, vol. 7, no. 1, 2021, <https://doi.org/10.1183/23120541.00542-2020>.
 4. Benitez, I. D., et al. *Impact of COVID-19 on COPD Exacerbations and Clinical Course*. Discover Public Health, vol. 1, 2024.
 5. Gheblawi, M., Wang, K., Viveiros, A., et al. *Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2*. Circulation research, 126(10), 2020, 1456–1474.
 6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *GOLD Report 2024: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD*. 2024.
 7. Hatipoğlu, U., et al. *Inhaled Corticosteroids Do Not Adversely Impact Outcomes in COVID-19 Positive Patients with COPD: An Analysis of Cleveland Clinic's COVID-19 Registry*. PLOS ONE, vol. 16, no. 6, 2021.
 8. Hatipoğlu, U., et al. *Inhaled Corticosteroids Do Not Adversely Impact Outcomes in COVID-19 Positive Patients with COPD: An Analysis of Cleveland Clinic's COVID-19 Registry*. PLOS ONE, vol. 16, no. 6, 2021.
 9. Hoffmann, M., et al. *SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor*. Cell, vol. 181, no. 2, 2020, pp. 271–280.
 10. Hoffmann, M., et al. *The Interaction of SARS-CoV-2 with ACE2 Receptors: Pathophysiological Implications*. European Respiratory Journal, vol. 55, no. 2, 2020, pp. 123–131.
 11. Iglesias, C., et al. *Reduction in Hospitalised COPD Exacerbations During COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Respiratory Medicine, vol. 175, 2020.
 12. Kim, Y. J., et al. *Impact of COPD on COVID-19 Prognosis: A Nationwide Population-Based Study in South Korea*. Journal of Korean Medical Science, vol. 35, no. 37, 2020.
 13. Libby, P., Lüscher, T. *COVID-19 is, in the end, an endothelial disease*. European heart journal, 41(32), 2020, 3038–3044.
 14. Singh, D., et al. *Characteristics and Prognosis of COVID-19 in Patients with COPD*. The Lancet Respiratory Medicine, vol. 9, no. 4, 2021, pp. 330–338.
 15. Siviero, P., et al. *The Experience of COPD Patients in Lockdown Due to the COVID-19 Pandemic*. International Journal of COPD, vol. 15, 2020, pp. 2247–2254.
 16. Sosnowski, K., et al. *Short and Long-Term Impact of COVID-19 Infection on Previous Respiratory Diseases*. Journal of Respiratory Medicine, vol. 118, 2021, pp. 132–139.
 17. Varga, Z., Flammer, A.J., Steiger, P., et al. *Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19*. Lancet (London, England), 395(10234), 2020, 1417–1418.
 18. World Health Organization. *Coronavirus Disease (COVID-19): Post COVID-19 Condition*. World Health Organization, 2021, [www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](http://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition).
 19. Yohannes, A. M. *COPD Patients in a COVID-19 Society: Depression and Anxiety*. Expert Review of Respiratory Medicine, vol. 15, no. 8, 2021, pp. 993–1000.
 20. Zhao, Q., et al. *The Impact of COPD and Smoking History on the Severity of COVID-19: A Systemic Review and Meta-Analysis*. Journal of Medical Virology, 2020.
- Publicație realizată în cadrul Programului instituțional de cercetare pentru anii 2024-2027, 120102 Impactul infecției COVID-19 asupra evoluției bolilor pulmonare cronice.

C.Z.U.: 616-002.5-078

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.48>

ABORDĂRI NOI ÎN DIAGNOSTICUL INFECȚIEI TUBERCULOASE

Olga SCLIFOS, ftiziopneumolog, doctorandă,

Valentina VILC, m. m. s. p.,

Constantin IAVORSCHI, dr. hab. în șt. med., prof. cercet., acad. al AȘMM,

Oxana PLAMADEALA, ftiziopneumolog, doctorandă.

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

e-mail: olga.gheorghe.sclifos@gmail.com

Rezumat.

Acest articol explorează importanța implementării noilor teste cutanate bazate pe antigene specifice *Mycobacterium tuberculosis* (TBST) pentru diagnosticarea infecției tuberculoase, subliniind specificitatea și aplicabilitatea lor, în special în rândul persoanelor vaccinate cu bacilul Calmette-Guérin (BCG). TBST, care funcționează similar cu testele de eliberare a interferonului-gamma (IGRA), oferă o alternativă mai precisă la metodele tradiționale de testare. Importanța acestui studiu constă în contribuția sa la îmbunătățirea strategiilor de prevenire a progresiei infecției TB către tuberculoza activă, un aspect esențial pentru reducerea incidenței și mortalității asociate tuberculozei, sprijinind astfel obiectivele strategiei End TB.

Cuvinte cheie: Infecție tuberculoasă, test cutanat cu Tuberculinum, IGRA, TBST, *Mycobacterium tuberculosis*.

Summary. New approaches in the diagnosis of tuberculous infection.

This article explores the importance of implementing new skin tests based on specific *Mycobacterium tuberculosis* antigens (TBST) in diagnosing tuberculosis infection, emphasizing their specificity and applicability, especially among individuals vaccinated with the Bacillus Calmette-Guérin (BCG). TBST, which operates similarly to interferon-gamma release assays (IGRA), offers a more accurate alternative to traditional testing methods. The importance of this study lies in its contribution to improving strategies for preventing the progression of TB infection to active tuberculosis, a crucial aspect for reducing the incidence and mortality associated with tuberculosis, thereby supporting the objectives of the End TB strategy.

Keywords: Tuberculosis infection, Tuberculin skin test, IGRA, TBST, *Mycobacterium tuberculosis*.

Резюме. Новые подходы в диагностике туберкулезной инфекции.

Данная статья исследует важность внедрения новых кожных тестов на основе специфических антигенов *Mycobacterium tuberculosis* (TBST) в диагностике туберкулезной инфекции, с акцентом на их специфичность и применимость, особенно среди лиц, вакцинированных вакциной Бациллы Кальметта-Герена (БЦЖ). TBST, который работает аналогично тестам на высвобождение гамма-интерферона (IGRA), предлагает более точную альтернативу традиционным методам тестирования. Важность данного исследования заключается в его вкладе в улучшение стратегий предотвращения прогрессирования туберкулезной инфекции в активный туберкулез — важный аспект для снижения заболеваемости и смертности, связанных с туберкулезом, тем самым поддерживая цели стратегии End TB.

Ключевые слова: Туберкулезная инфекция, туберкулиновая кожная проба, IGRA, TBST, *Mycobacterium tuberculosis*.

Introducere.

Infecția tuberculoasă este o stare caracterizată printr-un răspuns imun persistent la antigenele *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), fără manifestări clinice ale bolii active de tuberculoză (TB). Aproximativ un sfert din populația lumii este infectată cu Mtb, iar testarea pentru infecția TB ajută la identificarea persoanelor care ar beneficia cel mai mult de pe urma tratamentului preventiv pentru TB (TPT). Totuși, în prezent nu există un standard de aur pentru diagnosticarea infecției TB. Cele două teste utilizate frecvent, testul cutanat cu tuberculină (TCT) și testele

de eliberare a interferonului-gamma (IGRA), sunt teste indirecte care necesită un răspuns imun eficient pentru identificarea infecției TB. [5, 6, 7].

Republica Moldova a adaptat recomandările OMS pentru prevenirea și controlul tuberculozei (TB) utilizând standardul GRADE, asigurând politici naționale de screening și prevenire conforme cu cele mai recente practici internaționale. Protocolului clinic național „Tuberculoza la copii” a fost aprobat de către Ministerul Sănătății la 03.11.2024 și Protocolul clinic național „Tuberculoza la adult” la date de 31 ianuarie 2024, Ambele protocoale includ noi abordări

în diagnosticarea și tratamentul TB, precum și scheme scurte pentru TB sensibilă și TB multidrogezistentă. Protocoalele clinice naționale includ, de asemenea, metodele de screening sistematic recomandate de OMS pentru identificarea infecției TB și scheme noi de tratament preventiv al tuberculozei pentru persoanele eligibile [1, 2, 3, 4].

Screening-ul sistematic pentru TB activă se aplică grupurilor cu risc sporit, unde prevalența TB este mai mare decât în populația generală. În grupele de risc sunt incluse 18 categorii care trebuie examinate conform unui algoritm de evaluare, ce implică screening-ul clinic și examinare radiologică a cutiei toracice. Pentru depistarea infecției tuberculoase (ITB), se utilizează teste precum testarea cutanată cu Tuberculinum (TCT) și IGRA [6, 7, 8].

Prin adaptarea recomandărilor OMS, Moldova își consolidează capacitățile de diagnostic și prevenire, extinzând acoperirea cu screening și tratament preventiv al tuberculozei. Aceste măsuri vor avea un impact semnificativ asupra reducerii transmiterii TB în societate, contribuind la o protecție mai bună a sănătății publice.[1, 2, 3, 4].

În 2011, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a emis recomandări pentru utilizarea IGRA în diagnosticarea infecției TB, incluzând QuantiFERON®-TB Gold (QFT-G) și T-SPOT®. În 2018, OMS a extins aceste recomandări, sugerând că testele TCT și IGRA pot fi folosite în țările cu venituri mici și medii [5, 6].

Testul TCT, un test simplu administrat în instituțiile medicale, constă în injectarea intradermică a unui derivat proteic purificat (PPD), care provoacă o reacție de hipersensibilitate și indurație la locul injectiei după 48-72 de ore. Totuși, specificitatea acestuia este redusă în rândul persoanelor vaccinate cu BCG și al celor imunocompromiși. Testele IGRA măsoară eliberarea de interferon-gamma (IFN- γ) de către celulele T după expunerea la antigene specifice Mtb (ESAT-6 și CFP-10), fiind mai precise decât TCT și nefiind afectate de vaccinarea BCG sau de infecția cu micobacterii netuberculoase (NTM). Cu toate acestea, testele IGRA necesită infrastructură de laborator și personal calificat, ceea ce le face mai costisitoare [6, 9, 12].

Noile teste TBST

Testele TBST, o clasă recent dezvoltată, utilizează antigene specifice Mtb, ESAT-6 și CFP-10, combinând platforma simplă a testului cutanat cu specificitatea testelor IGRA. Din această clasă fac parte Cy-Tb (Serum Institute of India), Diasintest® (Generium, Federația Rusă) și C-TST (Anhui Zhifei

Longcom, China). În 2021, OMS a comisionat o revizuire sistematică a datelor disponibile privind aceste teste. În 2022, un Grup de Dezvoltare a Ghidurilor (GDG) s-a reunit pentru a analiza aceste date și a emite recomandări privind utilizarea testelor TBST [8, 11, 13].

Constatările-cheie ale OMS

• Acuratețea diagnosticului TBST

OMS a evaluat acuratețea diagnosticului TBST în comparație cu TCT și IGRA, analizând 17 studii pentru sensibilitate și 14 studii pentru specificitate. Sensibilitatea combinată a testelor TBST pentru infecția TB a fost de 76,0% (interval de încredere [IC]: 70,0–81,0%), iar specificitatea a fost de 98,0% (IC: 94,0–99,0%). Specificitatea în rândul persoanelor vaccinate cu BCG a fost cu 67,4% mai mare pentru TBST comparativ cu TCT, dar cu 9,7% mai mică față de IGRA [9, 12, 14].

• Profilul de siguranță

Profilul de siguranță al testelor TBST a fost similar cu cel al TCT, cu reacții ușoare la locul injectiei, cum ar fi mâncărimea și durerea. Riscul relativ pentru reacțiile locale a fost de 1,05 (IC: 0,70–1,58) comparativ cu TCT, iar pentru reacțiile sistemice, riscul a fost de 0,84 (IC: 0,60–1,10). Deși datele de siguranță sunt limitate și variază în funcție de test, OMS nu a identificat semnale semnificative de siguranță care să influențeze alegerea între TBST și TCT [8].

• Cost-eficiență

Analiza modelată de cost-eficiență pentru TBST a arătat că aceste teste sunt mai rentabile comparativ cu TCT și IGRA. În Brazilia și Africa de Sud, utilizarea TBST s-a dovedit a fi mai economică, iar în Regatul Unit a fost cost-eficientă, la nivel similar cu IGRA. Aceste rezultate sugerează că TBST ar putea reprezenta o alternativă accesibilă în regiunile cu resurse limitate [9, 10, 14].

Perspectivile utilizatorilor

Utilizatorii finali (inclusiv personalul medical și pacienții) au considerat TBST mai specifice și mai acceptabile decât TCT, în special în regiunile unde testele IGRA nu sunt disponibile. De asemenea, testele TBST au fost considerate mai accesibile pentru screening-ul pe scară largă în comunități vulnerabile și greu accesibile [6, 8].

• Recomandările OMS

OMS recomandă utilizarea TBST ca alternativă la TCT și IGRA pentru diagnosticarea infecției TB, în special în rândul populațiilor vaccinate cu BCG, al copiilor și adolescenților, și al persoanelor care

trăiesc cu HIV. Deși dovezile sunt de certitudine redusă, aceste teste pot fi folosite pentru a ajuta la identificarea persoanelor cu infecție TB care ar beneficia de TPT. Implementarea TBST trebuie să includă măsuri pentru asigurarea condițiilor adecvate de păstrare și pregătirea personalului pentru citirea rezultatelor [8, 12, 14].

Priorități de cercetare.

OMS subliniază necesitatea cercetării suplimentare în următoarele domenii:

- Evaluarea specificității TBST în populațiile cu prevalență scăzută a infecției TB [9].
- Evaluarea acurateței TBST în rândul grupurilor cu risc sporit (ex: copii, adolescenți, persoane cu HIV, prizonieri, migranți) [12].
- Studii economice pentru estimarea impactului economic și epidemiologic al utilizării TBST [10].
- Cercetarea metodelor digitale pentru citirea rezultatelor, pentru a evita vizitele de monitorizare [14].

Concluzii.

1. Testele cutanate bazate pe antigene specifice Mtb (TBST) reprezintă o alternativă promițătoare pentru diagnosticarea infecției tuberculoase, oferind avantaje semnificative în contextul țărilor cu resurse limitate. Aceste teste au un profil de siguranță comparabil cu TCT, menținând în același timp costuri mai accesibile, ceea ce le face potrivite pentru utilizarea în programele de sănătate publică.

2. Implementarea TBST poate contribui la îmbunătățirea ratei de depistare a infecțiilor TB, în special în regiunile unde accesul la testele IGRA este limitat. Totodată, TBST are potențialul de a spori acceptabilitatea și specificitatea diagnosticării infecției TB în rândul utilizatorilor finali, inclusiv personalul medical și pacienții.

3. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) recomandă integrarea TBST în strategiile naționale de sănătate, cu condiția să existe o infrastructură adecvată și personal medical bine pregătit pentru administrarea și interpretarea testelor. Succesul implementării TBST depinde de asigurarea continuității și sustenabilității acestora, de formarea personalului, precum și de educarea comunităților pentru a înțelege importanța testării TB. Astfel, TBST poate deveni un instrument esențial pentru reducerea transmiterii și controlul infecției tuberculoase la nivel global, contribuind la atingerea obiectivelor de sănătate publică în controlul tuberculozei.

Bibliografie.

1. HG Nr. 107 din 23-02-2022 privind aprobarea Programului național de răspuns la tuberculoză pentru anii 2022-2025/Publicat: 04-03-2022 în Monitorul Oficial Nr. 61-67 art. 154/ https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=130171&lang=ro
2. Ordinul MS nr. 432 din 11.05.2022 „Cu privire la implementarea Programului National de răspuns la tuberculoza pentru anii 2022-2025”. https://simetb.ifp.md/Download/oficial_docs/Ordin_MS_2022_05_11_nr_432_implementare_PNCT.
3. Ordinul MS Nr.121 din 31/01/2024: Cu privire la aprobarea Protocolului clinic national “Tuberculoza la adult”, editia VI si Protocolul cilnic national “Tuberculoza la adult”, editia VI.
4. Ordinul MS Nr. 481 din 31/05/2023:Cu privire la aprobarea Ghidului “Organizarea si desfasurarea screening-ului sistematic si a tratamentului preventiv al tuberculozei” si ghidul “Organizarea si desfasurarea screening-ului sistematic si a tratamentului preventiv al tuberculozei”.
5. World Health Organization. (2011). Recommendations for the use of interferon-gamma release assays (IGRAs) in diagnosing TB infection. WHO Press.
6. World Health Organization. (2018). Latent tuberculosis infection: Updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: WHO.
7. World Health Organization. (2023). Global tuberculosis report. Geneva: WHO.
8. World Health Organization. (2022). Systematic review on new TB screening tests (TBST) accuracy and safety. Geneva: WHO.
9. World Health Organization. (2022). TB prevention: A guide for programmatic implementation of preventive treatment. Geneva: WHO.
10. World Health Organization. (2024). Consolidated clinical guidelines on TB diagnosis and treatment. Geneva: WHO.
11. Sester, M., Sotgiu, G., Lange, C., et al. (2021). *Interferon-gamma release assays for the diagnosis of TB infection*. The Lancet Infectious Diseases, 21(2), e77-e87.
12. Nahid, P., Dorman, S. E., Alipanah, N., et al. (2016). *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*. Clinical Infectious Diseases, 63(7), e147-e195.
13. Lawn, S. D., & Zumla, A. I. (2011). *Tuberculosis*. The Lancet, 378(9785), 57-72.
14. Rapid communication: TB antigen-based skin tests for the diagnosis of TB infection. TB antigen-based skin tests for the diagnosis of TB infection, 4 April 2022, <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-UCN-TB-2022.1>.

C.Z.U.: 618.145-007.415:616.37

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.49>

ENDOMETRIOZA PANCREATICĂ

¹Ana MIȘINA, dr. hab. în șt. med.,²Elina ȘOR, dr. în șt. med.,³Igor MIȘIN, dr. hab. în șt. med., prof. cercet.¹IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldovae-mail: elina.sor@usmf.md

Rezumat.

Endometrioza reprezintă o afecțiune patologică caracterizată prin prezența glandelor endometriale și a stromei în zonele ectopice, însă afectarea pancreasului este descrisă extrem de rar. S-a efectuat o revizuire sistematică a literaturii, conform PRISMA de la PubMed și Google Scholar cu identificarea a 20 de cazuri raportate în perioada 1984-2024.

Cuvinte cheie: pancreas, endometrioza, endometrioza pancreatică

Summary. Pancreatic endometriosis.

Endometriosis is a pathological condition characterized by the presence of endometrial glands and stroma in ectopic sites, although pancreatic involvement has been described very rarely. A systematic literature review was performed, according to the PRISMA statement from PubMed and Google Scholar with the identification of 20 cases reported in the period 1984-2024.

Key words: pancreas, endometriosis, pancreatic endometriosis

Резюме. Эндометриоз поджелудочной железы.

Эндометриоз — патологическое состояние, характеризующееся наличием эндометриальных желез и стромы в эктопических участках, однако поражение поджелудочной железы описывается крайне редко. Проведен систематический обзор библиографических источников, согласно требованиям PRISMA из PubMed и Google Scholar с идентификацией 20 случаев, зарегистрированных в период 1984-2024 гг.

Ключевые слова: поджелудочная железа, эндометриоз, эндометриоз поджелудочной железы.

Introducere. Endometrioza reprezintă o afecțiune benignă, caracterizată prin implantarea țesuturilor asemănătoare endometrului în afara cavității uterine și se observă până la 10% din femei de vârstă reproductivă, în timp ce doar un sfert dintre pacientele afectate sunt simptomatice [1 – 3]. Detereminarea ectopiei endometriale în afara organelor genitale interne este definită drept endometrioza extragenitală [2 – 5]. Manifestările extragenitale ale endometriozei pot afecta până la 40% din cazurile cu endometrioza pelviană, localizarea intestinală și a căilor urinare fiind cele mai frecvente [1]. În plus, chisturile endometriale extragenitale au fost descrise într-o mare varietate de organe, cum ar fi: ficatul, creierul și plămânii, însă endometrioza pancreatică (EP) reprezintă una dintre cele mai rare forme de endometrioza în literatura de specialitate fiind raportat un număr foarte restrâns de cazuri [1, 3, 6]. Prima mențiune de EP a fost publicată în 1984 de către Marchevsky AM. și coaut. [7].

Scopul lucrării.

Revizuirea literaturii cu privire la endometrioza pancreatică.

Materiale și metode.

Revizuire sistematică a literaturii s-a efectuat conform PRISMA de la PubMed și Google Scholar cu identificarea a 20 de cazuri raportate în perioada 1984-2024, prezentate în tabelul nr. 1.

Rezultate și discuții.

Aspectul epidemiologic.

Datele literaturii de specialitate privind intervalul de vârstă a pacienților cu endometrioza extragenitală sunt destul de dispersate, însă, în general, 10% dintre femeile de vârstă reproductivă suferă de endometrioza [1 – 3]. Revizuirea literaturii detectă că endometrioza pancreatică se observă la pacienți în vârstă variind de la 21 până la 72 de ani, vârsta medie fiind 38.620 ± 2.93 (95%CI 32.08 – 44.32). Doar 15% de pacienți au avut antecedente fie de endometrioza [20], fie de intervenții ginecologice [21, 22], iar majoritatea (85%) nu au prezentat anamneză ginecologică agravată. În ceea ce privește EP la pacienți în perioada de postmenopauză, deseori nu este posibil să se determine dacă leziunea a apărut *de novo* sau a preexistat, în special la bolnavi fără antecedente de endometrioza. Este necesar să

Tabelul 1.

Cazurile EP în literatura de specialitate (1984-2024)

No	Autor ^{ref}	Anul	Vârsta, ani	Marcajul clinic	Metodele de diagnostic	Localizare	Dimensiuni, cm	Volumul intervenției
1	Marchevsky AM. et al. [7]	1984	36	Durere în epigastru	USG+FGDS (hernie hiatală), Amilaza crescută	coada	4.5 x 4.0 x 4.0	PED + SE+CE
2	Goswami AK. et al. [8]	1986	40	Durere pe flangul stâng, formațiune palpabilă	Urografia excretorie – cu dereglare pe stânga+ USG+puncția percutană (lichid de ciocolată fără celule maligne și colesterol peste 2 gm per cent)+angiografia selectivă (comprimarea rinichiului de tumoră)	coada	8.0 x 6.0 x 4.0	PED + SE+NE
3	Verbeke C. et al. [9]	1996	28	Durere în epigastru	USG	corp + coadă	10.0 x 4.5 x 2.0	PED + SE
4	Sumiyoshi Y. et al. [10]	2000	47	Durere în forma de centură, grețuri, vome, anemie	USG+TC	coada	5.0 x 5.0 x 4.8	PED + SE
5	Lee DS. et al. [11]	2002	21	Durere în epigastru, pierdere în greutate	TC	corp	4.0 x 4.0 x 4.5	PEP
6	Tunuguntla A. et al. [12]	2004	34	Durere în epigastru	TC	coada	8.0 x 8.0	PED + SE
7	Loja Oropeza D. et al. [13]	2009	23	Durere în epigastru și formațiune palpabilă, grețuri, vomă	TC	corp	10 x 10	Drenarea chistului
8	Oishi M. et al. [14]	2011	35	Durere în formă de centură	TC+ IRM + CPGRE	corp	3.0 x 3.0 x 2.5	PED + SE
9	Monrad-Hansen PW. et al. [15]	2012	43	Durere în epigastru	TC+IRM	coada	NR	Drenarea chistului
10	Assifi MM. et al. [16]	2014	32	Dureri abdominale	TC	coada	1.3 x 1.0 x 1.0	PED + SE
11			63	Asimptomatic	TC	corp	5.0 x 5.0 x 4.0	PED + SE
12	Plodeck V. et al. [17]	2016	72	Dureri în hipocondrul stâng	TC + IRM	coada	3.0 x 2.4	PED
13	Mederos MA. et al. [18]	2017	43	Durere în epigastru	TC+USG endoscopică+aspirația	coada	16.0 x 12.0 x 4.0	PED + SE
14	Yamamoto R. et al. [19]	2019	26	Durere pe flangul stâng	TC + IRM+USG endoscopică	corp	7.0 x 5.0 x 2.5	PED + SE
15	Simi CM. et al. [20]	2019	25	Durere în epigastru	TC+ IRM	coada	3.8 x 3.3 x 1.5	PED
16	Karaosmanoglu AD. et al. [21]	2020	38	Durere în epigastru	TC+ IRM	coada	12.0 x 4.0 x 3.0	PED +SE +GED
17	Huang B. et al. [22]	2021	51	Durere în epigastru cu iradiere în reg. lombară+diaree	USG + CPGRE	corp + coada	2.8 x 3.2 x 3.3	PED + SE (R)
18	Ludwig C. et al. [23]	2021	30	Durere în epigastru	TC	corp	11	PED + SE
19	AlNuaimi D. et al [24]	2023	31	Durere în epigastru și formațiune palpabilă, grețuri, vomă	TC+enzimele crescute+ IRM +FGDS+biopsia cu ac fin	coada	3.6 x 3.3	PE subtotală (R)
20	Naseer A. et al. [25]	2024	46	Durere în epigastru	USG+TC + CPGRE +biopsia cu ac fin + lipaza crescută	coada	NR	Histerectomie cu ooforectomie bilaterală

TC – tomografie computerizată, IRM – imagistica prin rezonanță magnetică, CPGRE – colangipancreatografie, PED – pancreatectomie distală, SE – splenectomie, NE – nefrectomie, PEP – pancreatectomie parțială, GED – gastrectomie distală, R – robotica, CE – colecistectomia.

se țină cont de faptul că endometrioza este o boală estrogen-dependentă, dezvoltarea acesteia fiind evidentă la femeile aflate în postmenopauză care au urmat terapie de substituție cu estrogeni [26].

Aspectul etiopatofiziologic.

Etiopatofiziologia EP rămâne a fi una incertă [1]. Conform literaturii de specialitate, teoriile propuse includ menstruația retrogradă, metaplazia epiteliului celomic, maturarea celulelor nediferențiate, migrarea celulelor embriologice ale ductului Mullerian sau diseminarea limfatică și hematogenă a celulelor endometriale [1, 19, 23, 24]. Însă teoria dominantă a menstruației retrograde și a migrării celulelor endometriale prin trompele uterine patentate în cavitatea peritoneală nu poate explica prezența endometriozei în locuri îndepărtate, cum ar fi plămânii, parenchimul hepatic sau sistemul nervos central [1]. Pentru astfel de site-uri, teoria diseminării limfatice sau hematogene a câștigat acceptare, mai multe publicații susținând această cale de răspândire a celulelor endometriale [1, 27]. Revizuirea literaturii detectă că afectarea mai frecventă (60%) de către focarele endometriotice este regiunea cozii pancreasului [7, 8, 10, 12, 15 – 18, 20, 21, 24, 25], urmat (30%) de corp [11, 13, 14, 16, 19, 23] și corp și coada [9, 22].

Aspectul clinic.

O cercetare a literaturii demonstrează că în aproape jumătate din cazurile raportate debutul simptomelor a avut loc în regim de urgență (n=9; 45%). Dereglarea ciclului menstrual a fost prezentă la 3 (15%) paciente. Marcajul clinic al EP este destul de variabil: dureri catameniale abdominale (95%), preponderent în epigastru [7, 9, 11 – 13, 15, 16, 18, 20 – 25] și pe flangul stâng [8, 17, 19] sau în formă de centură [10, 14, 22], greață și vome [10, 13, 24], formațiune palpabilă [8, 13, 24], diaree [22]. Într-un caz (5%) endometrioza pancreatică a fost depistată incidental, fiind asimptomatică [16].

Aspectul diagnostic.

Conform unui număr de studii, o evaluare detaliată a anamnezei cu detectarea naturii catameniale ciclice a simptomelor și antecedentele medicale ale endometriozei și un examen clinic minuțios pot ajuta la sugerarea diagnosticului [17, 24, 28]. Simptomatologia diferă și în funcție de dimensiunile formațiunii, iar acesta variază de la foarte mici, pâna la gigantice, astfel cea mai mică masă tumorală descrisă avea doar 1,3*1,0 cm [16], pe când cea mai mare avea 16,0 cm [18], și evident că tabloul clinic diferă radical, în dependență de structurile implicate în cadrul procesului. În 2 cazuri dimensiunile formațiunii nu au fost raportate [15, 20].

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 manifestat prin creșterea amilazei [7, 13, 24] și lipazei [25].

Revizuirea literaturii detectă că utilizarea pe scară largă a ecografiei, tomografiei computerizate, imagisticii prin rezonanță magnetică și tomografiei cu emisie de pozitroni PET a dus la o creștere a recunoașterii accidentale a leziunilor pancreatice la pacienții asimptomatici [15, 22, 24]. Diagnosticul diferențial include pseudochisturi post-pancreatită, neoplasme chistice mucinoase, chistadenoame sau chistadenocarcinoame seroase, adenocarcinoame pancreatice chistice, tumori neuroendocrine chistice și tumori pseudopapilare precum și țesuturi ectopice, cum ar fi țesuturile endometriale [1, 15, 18, 24]. Pseudochisturile pancreatice se formează de obicei în 6 până la 8 săptămâni după un episod de pancreatită acută [24]. Caracteristicile imagistice includ o colecție rotundă lichidiană cu un perete fibrotic gros, fără septări, calcifieri ale peretelui sau componente solide intrachistice [1, 24, 25]. Analiza lichidului chistic detectă niveluri crescute de amilază și lipază cu niveluri normale de CEA [18]. Neoplasmele chistice mucinoase apar de obicei la femeile de vârstă medie și sunt considerate premaligne. Aproximativ 90% sunt notabile la nivelul cozii pancreatice și pot atinge o dimensiune de 20 cm în diametru în momentul diagnosticului, sunt multiloculari și septați intern, cu un contur neted și calcifieri ale peretelui [24]. Aceste neoplasme sunt căptușite cu epiteliu mucinos cu diferite grade de displazie, care se sprijină pe un strat de stromă celulară asemănătoare ovarianului și imită stroma endometrială și este de obicei pozitivă pentru inhibină, atât receptorii de estrogen, cât și de progesteron, dar negativ pentru CD10 la testele imunohistochimice, ceea ce este obișnuit marker pentru stroma endometrială [1, 18, 24]. Nivelurile crescute ale CEA ale chisturilor sunt mai frecvente în neoplasmele chistice mucinoase decât leziunile nemucinoase, iar nivelurile de amilază sunt de obicei normale [18, 24].

Ecografia, fiind metoda de prima intenție pentru diagnosticare a fost efectuată în 8 (40%) cazuri și este utilă pentru diagnosticarea leziunilor de dimensiuni mari, cu detectarea formațiunei hipocogene cu conturi neclare hiperecogene [7 – 10, 18, 22, 25].

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) și tomografia computerizată (TC) sunt de preferat pentru diagnosticarea EP [1, 24, 25]. *Tomografia computerizată* a fost folosită ca metodă imagistică cea mai frecventă (80%) în diagnostic [10 – 21, 23 – 25], în 7 (35%) cazuri a fost utilizată imagistica

prin rezonanță magnetică [14, 15, 17, 19 – 21, 24]. Astfel IRM vizualizează ca o formațiune heterogenă hiperintensă ca urmare a hemoragiilor catameniale în ectopia endometrială pe imaginile T1W (cu și fără suprimare a grăsimilor) și T2W. În absența hemoragiei intralezionale, se observă de obicei semnal hipointens al imaginii T1 și T2 [17, 19, 24].

Biopsia prin aspirație cu ac fin (FNA) este indicată în unele cazuri pentru a confirma diagnosticul de EP și pentru a exclude malignitatea [8, 24, 25]. Cu toate acestea, utilizarea metodei date în diagnostic este destul de controversată din cauza potențialelor implanturi în canalul de puncție [24, 25]. Yamamoto R. și coaut. [19] a menționat că aspirația cu ac fin ghidată cu ultrasunete în suspjecție de neoplasme chistice mucinoase este contraindicată din cauza riscului de diseminare care poate provoca pseudomixom peritoneal.

Managementul.

Datorită rarității EP un protocol standardizat pentru tratament nu a fost încă elaborat [1]. Revizuirea literaturii detectă că managementul endometriozei pancreatice necesită o abordare multidisciplinară, inclusiv chirurghi și ginecologi, cu excizia chirurgicală atentă a tuturor leziunilor endometriale [15, 24, 28]. Investigațiile diagnostice amănunțite, inclusiv histopatologia intraoperatorie a secțiunii congelate, pot evita rezecția chirurgicală extinsă, ducând la complicații precum insuficiența pancreatică [1, 3, 17, 23, 24]. Evaluarea concomitentă a cavității pelvine este esențială, deoarece endometrioza extrapelvină izolată este rară [1, 24, 28]. Tratamentul de primă linie este suprimarea funcției ovariene (terapie cu agoniștii GnRH) și, în egală măsură, atunci când există suspiciuni semnificative de endometrioza pancreatică, supresia hormonală poate fi oferită ca terapie diagnostică [1, 14, 16, 27]. Dacă efectul supresiei hormonale este insuficient în tratarea durerii, trebuie luată în considerare rezecția [1, 7, 8, 14, 22, 27]. Însă actualmente utilizarea remediilor hormonale nu se consideră ca o metodă independentă de tratament, deoarece regresile simptomelor se observă numai în perioada de administrare a medicamentelor și se reiau după încetarea lor [24, 25].

În cazul unui diagnostic suspectat de endometrioza pancreatică, dacă cadrul clinico-laborator justifică explorarea chirurgicală, în absența suspjecției pentru un diagnostic malign, s-a susținut că secțiunile congelate intraoperator pot ajuta la confirmarea diagnosticului suspect și permit o procedură limitată, cum ar fi drenajul [13], spre deosebire de rezecția pancreatică [1, 3, 15, 17]. De asemenea, trebuie subliniat că dacă rezecția este considerată clinic

obligatorie în prezența unui diagnostic preoperator confirmat de endometrioza pancreatică și în absența suspjecției pentru prezența malignității, este plauzibil ca o procedură de conservare a splinei să fie indicată [1]. Conform datelor literaturii este cunoscut faptul că endometrioza ovariană poate să se malignizeze, cel mai frecvent în adenocarcinom [29]; acest risc este relativ scăzut pentru endometrioza extragonadală [30]. Este vital ca orice posibilitate de transformare malignă să fie tratată agresiv [1]. Până în prezent, nu au fost raportate cazuri de endometrioza pancreatică cu transformare malignă și, prin urmare, potențialul ei este necunoscut [1].

O cercetare a literaturii demonstrează că în marea majoritate (95%) a cazurilor managementul EP a fost chirurgical, folosind atât tehnici laparoscopice (n=3), abordul deschis (n=12), cât și chirurgie asistată de robot (n=2), în 2 cazuri nu este specificată metoda de acces operațional; iar volumul intervenției a inclus preponderent ($p<0,0001$) pancreatectomie distală (n=15), concomitent cu splenectomie (n=13), nefrectomie (n=1), colecistectomie (n=1), gastrectomie distală (n=1). În unele cazuri, s-a efectuat pancreatectomie parțială (n=1), pancreatectomie subtotală (n=1) și drenajul chistului pancreatic (n=2). Într-un caz, relatat de către Naseer A. și coaut. (2024), s-a efectuat histerectomie cu oophorectomie bilaterală din cauza detectării imagistice a formațiunilor intramurale în miometriu cu inițierea ulterioară a terapiei hormonale.

Analiza histopatologică se consideră etapa finală în confirmarea certă a diagnosticului de EP și se caracterizează prin detectarea glandelor endometriale înconjurate de o stromă citogenă cu hemoragie asociată și macrofage încărcate cu hemosiderină [1, 14, 19, 21, 22] și expresia pozitivă pentru CD10, PR, ERα la colorarea imunohistochimică atunci când glandele endometriale nu sunt detectate sau când este prezentă o cantitate mică de stromă endometrială [1, 18, 19].

Concluzii.

Endometrioza pancreatică reprezintă o afecțiune extrem de rară care ar trebui inclusă în diagnosticul diferențial al formațiunilor tumorale pancreatice, în special la pacienții care prezintă dureri ciclice, dismenoree și mai ales antecedente de endometrioza sau intervenții chirurgicale pelvine. În caz când endometrioza pancreatică este suspectată sau confirmată este necesară o abordare multidisciplinară.

Bibliografie.

1. Gkegkes ID, Fotiou A, Mavrocidis VK, Gerogiannis IN, Iavazzo C. *Pancreatic endometriosis: a systematic review*. Ann Gastroenterol. 2023;36(1):61-67.

2. Bulletti C, Coccia ME, Battistoni S, Borini A. *Endometriosis and infertility*. J Assist Reprod Genet. 2010;27(8):441-7.
3. Andres MP, Arcoverde FVL, Souza CCC, Fernandes LFC, Abrão MS, Kho RM. *Extrapelvic endometriosis: A systematic review*. J Minim Invasive Gynecol. 2020;27(2):373-389.
4. Hirata T, Koga K, Osuga Y. *Extra-pelvic endometriosis: A review*. Reprod Med Biol. 2020;19(4):323-333.
5. Matalliotakis M, Matalliotaki C, Zervou MI, Krithinakis K, Goulielmos GN, Kalogiannidis I. *Abdominal and perineal scar endometriosis: retrospective study on 40 cases*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020;252:225-227.
6. Nisolle M, Pasleau F, Foidart JM. *L'endométriose extragénitale [Extragenital endometriosis]*. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2007;36(2):173-8.
7. Marchevsky AM, Zimmerman MJ, Aufses AH Jr, Weiss H. *Endometrial cyst of the pancreas*. Gastroenterology. 1984;86(6):1589-91.
8. Goswami AK, Sharma SK, Tandon SP, Malik N, Mathur RP, Malik AK, Bapna BC. *Pancreatic endometriosis presenting as a hypovascular renal mass*. J Urol. 1986;135(1):112-3.
9. Verbeke C, Härle M, Sturm J. *Cystic endometriosis of the upper abdominal organs. Report on three cases and review of the literature*. Pathol Res Pract. 1996;192(3):300-4; discussion 305.
10. Sumiyoshi Y, Yamashita Y, Maekawa T, Sakai T, Shirakusa T. *A case of hemorrhagic cyst of the pancreas resembling the cystic endometriosis*. Int Surg. 2000;85(1):67-70.
11. Lee DS, Baek JT, Ahn BM, Lee EH, Han SW, Chung IS, Sun HS, Park DH. *A case of pancreatic endometrial cyst*. Korean J Intern Med. 2002;17(4):266-9.
12. Tunuguntla A, Van Buren N, Mathews MR, Ehrenfried JA. *Endometriosis of the pancreas presenting as a cystic pancreatic neoplasm with possible metastasis*. South Med J. 2004;97(10):1020-1.
13. Loja Oropeza D, Alvizuri Escobedo J, Vilca Vasquez M, Altamirano Bautista J. *Endometriosis pancreática [Endometriosis of the pancreas]*. Rev Gastroenterol Peru. 2009;29(1):55-60.
14. Oishi M, Hashida H, Yuba Y, Takabayashi A. *Pancreatic endometrial cyst: report of a case*. Surg Today. 2011;41(7):1011-5.
15. Monrad-Hansen PW, Buanes T, Young VS, Langebrekke A, Qvigstad E. *Endometriosis of the pancreas*. J Minim Invasive Gynecol. 2012;19(4):521-3.
16. Assifi MM, Nguyen PD, Agrawal N, Dedania N, Kennedy EP, Sauter PK, Prestipino A, Winter JM, Yeo CJ, Lavu H. *Non-neoplastic epithelial cysts of the pancreas: a rare, benign entity*. J Gastrointest Surg. 2014;18(3):523-31.
17. Plodeck V, Sommer U, Baretton GB, Aust DE, Laniado M, Hoffmann RT, Platzek I. *A rare case of pancreatic endometriosis in a postmenopausal woman and review of the literature*. Acta Radiol Open. 2016;5(9):2058460116669385.
18. Mederos MA, Villafañe N, Dhingra S, Farinas C, McElhany A, Fisher WE, Van Buren Li G. *Pancreatic endometrial cyst mimics mucinous cystic neoplasm of the pancreas*. World J Gastroenterol. 2017;23(6):1113-1118.
19. Yamamoto R, Konagaya K, Iijima H, Kashiwagi H, Hashimoto M, Shindo A, Sasaki Y, Yamamoto K, Nakagawa M, Suno Y, Abe T, Takaki M, Suda K, Watanabe K. *A rare case of pancreatic endometrial cyst and eeviw of the literature*. Intern Med. 2019;58(8):1097-1101.
20. Simi CM, Leenadevi KR, Subhalal N. *Endometrial cyst of pancreas*. Indian J Pathol Res Pract. 2019;8(1):119-21.
21. Karaosmanoglu AD, Arslan S, Ozbay Y, Sokmensuer C, Ozogul E, Karcaaltincaba M. *Pancreatic endometrioma presenting with spontaneous hemorrhagic rupture*. Pancreas. 2020;49(3):e23-e24.
22. Huang B, Mooser A, Carpenter D, Montenegro G, Luu C. *A Rare Case of Pancreatic Endometriosis masquerading as pancreatic mucinous neoplasm*. Case Rep Surg. 2021;2021:5570290.
23. Ludwig C, Kopacz A, Warren ML, Onkendi E. *Symptomatic pancreatic body endometrial cyst requiring en bloc distal pancreatectomy*. BMJ Case Rep. 2021;14(9):e244911.
24. AlNuaimi D, Akmal Y, AlDuaij A, Sherif A, Abdulghaffar S, Cem Balci N. *Pancreatic endometrioma : a rare differential diagnosis for a pseudocyst*. BJR Case Rep. 2023;9(1):20220141.
25. Naseer A, Davis BM, Serji SA. *Endometriosis beyond the pelvis: a case of pancreatic involvement*. Cureus. 2024;16(9):e70530.
26. Kitawaki J, Kado N, Ishihara H, Koshiba H, Kitaoka Y, Honjo H. *Endometriosis: the pathophysiology as an estrogen-dependent disease*. J Steroid Biochem Mol Biol. 2002;83(1-5):149-55.
27. Veeraswamy A, Lewis M, Mann A, Kotikela S, Hajhosseini B, Nezhat C. *Extragenital endometriosis*. Clin Obstet Gynecol. 2010;53(2):449-66.
28. Chamié LP, Ribeiro DMFR, Tiferes DA, Macedo Neto AC, Serafini PC. *Atypical sites of deeply infiltrative endometriosis: clinical characteristics and imaging findings*. Radiographics. 2018;38(1):309-328.
29. Artifon EL, Franzini TA, Kumar A, Matsura PF, Furuya CK Jr, Ishioka S, Sakai P. *EUS-guided FNA facilitates the diagnosis of retroperitoneal endometriosis*. Gastrointest Endosc. 2007;66(3):620-2.
30. Song L, Xing A, Li Q, Wang G. *High-grade serous carcinoma resulting from rectal endometriosis and complicated with ovarian cancer*. Front Oncol. 2019;9:1252.

CAZURI CLINICE

C.Z.U.: [616.24+616.145.6]-007+616.2-003.6-053.2
DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.50>

LOBUL VENEI AZYGOS CU DEBUT ÎN CONTEXT DE ASPIRAȚIE DE CORP STRĂIN ÎN CĂILE RESPIRATORII LA COPIL

^{1,2}Svetlana ȘCIUCA, dr. hab. în șt. med., prof. univer., membru cor. al AȘM,

^{1,2}Iana COROPCEANU, rezident pediatru,

¹Rodica SELEVESTRU, dr. în șt. med., conf. univer.,

¹Jana BERNIC, dr. hab. în șt. med., prof. univer.,

²Victor RAȘCOV, endoscopist

¹Eva GUDUMAC, dr. hab. în șt. med., prof. univer., acad. al AȘM

¹IP 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.

Lobul venei *azygos* este o anomalie anatomică rară, întâlnită la 0,2-1,2% din populație, formată în timpul dezvoltării fetale din cauza traiectoriei anormale a venei, fiind localizată la apex sau la limita lobului superior pe dreapta a hemitoacelui. Prevalența variază în funcție de metoda de diagnostic: între 0,4% în radiografiile toracice și până la 1,2% în tomografiile computerizate pulmonare de înaltă rezoluție. Lobul venei *azygos* poate imita diverse condiții patologice, ceea ce poate duce la erori de diagnostic și tratamente nepotrivite. În absența complicațiilor lobul *azygos* nu necesită tratament specific. Tratamentul se bazează pe tratarea infecțiilor ghidate microbiologic și terapie suportivă în cazuri ușoare.

În lucrare este prezentat cazul clinic a unui copil cu lobul venei *azygos*, care a debutat clinic în contextul unei aspirații de corp străin în căile respiratorii.

Cuvinte cheie: lobul venei *azygos*, copil.

Summary. The azygos lobe with onset in the context of aspiration of a foreign body in the airways in a child.

The azygos lobe is a rare anatomical anomaly, occurring in 0.2–1.2% of the population, formed during fetal development due to the abnormal trajectory of the vein. It is located at the apex or the border of the upper lobe on the right side of the hemithorax. Its prevalence varies depending on the diagnostic method: from 0.4% on chest X-rays to up to 1.2% on high-resolution pulmonary computed tomography (CT). The azygos vein lobe can mimic various pathological conditions, potentially leading to diagnostic errors and inappropriate treatments. In the absence of complications, the azygos lobe does not require specific treatment. Management focuses on microbiologically guided treatment of infections and supportive therapy in mild cases.

This paper presents the clinical case of a child with an azygos vein lobe, clinically manifested in the context of foreign body aspiration in the airways.

Keywords: azygos lobe, child.

Резюме. Доля вены азигос с дебютом в контексте аспирации инородного тела в респираторном тракте у ребенка

Доля вены *azygos* легкого это редкая анатомическая аномалия, встречающаяся у 0,2–1,2% населения. Она формируется во время внутриутробного развития из-за аномального прохождения вены и располагается на вершине или на границе верхней доли правого легкого. Распространенность зависит от метода диагностики: от 0,4% при рентгенографии грудной клетки до 1,2% при высокоразрешающей компьютерной томографии легких. Доля вены *azygos* может имитировать различные патологические состояния, что может привести к диагностическим ошибкам и неправильному лечению. При отсутствии осложнений доля вены *azygos* не требует лечения. Терапия направлена на лечение инфекций на основе microbiологического анализа и поддерживающую терапию в легких случаях. В работе представлен клинический случай ребенка с долей *azygos* легкого, который клинически проявился в контексте аспирации инородного тела в дыхательные пути.

Ключевые слова: доля вены *azygos*, ребенок.

Introducere.

Lobul venei *azygos* este o anomalie anatomică rară, care este raportată în literatura de specialitate la 0,2-1,2% din populație. Această malformație pulmonară este formată în perioada intrauterină la etapa dezvoltării fetale din cauza traiectoriei anormale a venei, fiind localizată la apex sau la limita lobului superior pe dreapta a hemitoacelui. Prevalența acestei malformații variază în funcție de tehnicile imagistice de diagnostic: 0,4% în radiografiile toracice cu o creștere triplă până la 1,2% prin utilizarea tomografiei computerizate de înaltă rezoluție (HRCT) [1, 3, 4, 5].

Lobul venei *azygos* poate fi identificat imagistic la nivelul apexului pulmonar drept, delimitând această regiune ca parte a lobului superior drept. În funcție de poziția venei *azygos* față de mediastin, fisura poate avea un traiect variabil, fie vertical, fie oblic, cu un unghi diferit, fiind prezentată în trei tipuri. Tipul A este definit prin poziționarea triunghiului *azygos* lateral față de apexul plămânului. Tipul B se realizează când triunghiul se află în mijlocul apexului, iar fisura are un traiect vertical. Tipul C este caracterizat de localizarea triunghiului medial față de apex, cu extinderea fisurii spre mediastin [2, 5].

Sursele bibliografice raportează, că lobul *azygos* poate imita diverse condiții patologice, ceea ce poate duce la erori de diagnostic și tratamente nepotrivite. De exemplu, un lob *azygos* poate fi confundat cu o formațiune aeriană patologică, cum ar fi o bulă, un abces sau un pneumotorax localizat. În cazurile în care lobul venei *azygos* este consolidat, acesta poate fi interpretat greșit ca o tumoră, iar vena *azygos* situată anormal poate fi eronat considerată un nodul pulmonar [3, 4]. Majoritatea cazurilor de lob al venei *azygos* sunt descoperite accidental, fără simptome clinice evidente. În cazuri rare, pot apărea tuse persistentă, disconfort toracic sau oboesală, mai ales dacă există infecții asociate cu afectare în lobul superior drept. Complicațiile apărute se manifestă prin infecții pulmonare, atelectazii, rar pneumotorace prin deteriorări structurale ale foițelor pleurale din aceste segmente [1, 4].

Radiografia toracică este adesea prima metodă utilizată pentru identificarea unui lob al venei *azygos*. Pe radiografie, acesta apare ca o linie curbă distinctivă, situată în apropierea apexului pulmonar drept, delimitând o mică porțiune a lobului superior. Această linie reprezintă fisura *azygos*, care este o inflexiune a pleurei aduse de vena *azygos* în timpul dezvoltării intrauterine fetale [4, 5].

În completarea radiografiei toracice, tomografia computerizată este metoda de referință pentru confirmarea diagnosticului. CT-ul oferă o vizualizare detaliată a fisurii *azygos* și a traiectului venei *azygos*, permițând diferențierea acestei variante anatomice de alte leziuni sau anomalii pulmonare ale lobului superior. Imagistica prin rezonanță magnetică poate

fi utilizată ocazional, fiind de o informativitate mai modestă [4, 5].

În absența complicațiilor lobul *azygos* nu necesită tratament specific. Tratamentul se bazează pe tratarea infecțiilor ghidate microbiologic și terapie suportivă.

Caz clinic. Pacient G.V., sex feminin în vârstă de 2 ani, a fost internată în IMSP Institutul Mamei și Copilului, secția de pneumologie în perioada 26.03-03.04.2024.

Istoricul bolii: Se consideră bolnavă de 2 luni, când a aspirat corp strain (nuci), ca urmare a fost efectuată bronhoscopia de urgență. După acest episod, copilul este frecvent bolnav. Spitalizat în secția pneumologie pentru tratament și examinare. *Istoricul vieții:* Copil de la sarcina a II-a, nașterea a II-a. Naștere prin operație cezariană, cu greutatea la naștere – 2560 g. *Acuze:* tuse semiproductivă, congestie și rinoree nazală, vome după alimentare.

Examenul obiectiv. Starea generală gravă. FR – 48 resp./min, FCC – 125 bătăi/min, t – 36,6°C, SpO₂ – 97%. Tegumentele curate, pale. Cearcăne accentuate. Istmul faringian hiperemiat. Țesutul adipos subcutanat dezvoltat insuficient, greutatea 9 kg; IP – 0,79. Dezvoltarea musculară satisfăcătoare. *Sistemul respirator:* respirația nazală obstruată; auscultativ pulmonar – respirație aspră, raluri crepitante pe dreapta, respirație atenuată pe stânga; percutor – sunet timpanic pe aria pulmonară. *Sistemul cardiovascular:* zgomotele cordului ritmice, clare. *Sistemul digestiv:* mucoasele cavității bucale umede; abdomenul moale, sunet timpanic; ficatul la rebordul costal drept. *Sistemul reno-urinar:* edeme absente, rinichii nu se palpează, micții libere.

Hemograma: hemoglobina 104 g/l; eritrocite 3.60×10^6 /uL, leucocite 8×10^9 /L, neutrofile 44.9%, eozinofile 0.3%, limfocite 50.2%, monocite 4.6%, trombocite 200×10^9 /L, VSH 4 mm/h. *Biochimismul seric:* ALT 14 U/L; AST 28.90 U/L; Calciu 2.67 mmol/l; Calciu ionizat 4.54 mg/dl; Creatinina 39 μmol/l; Potasiu 4.81 mmol/l; Proteina totală 76 g/l; Sodiu 140 mmol/. *Sumarul urinei:* galbenă, acidă, transparentă, epiteliu plat 2-3, leucocite 0-1. *Examen coprologic:* scaune neoformate, acizi grași – cantități moderate, grăsimi – cantități moderate, săpunuri – puțin, protozoare – negativ, bacterii ++. *Bacteriologia sputei:* microfloră mixtă a tractului respirator superior. *Examen imunologic:* Anticorpi Anti *Chlamydia pneumoniae* IgG, IgM: negativ; Anticorpi Anti *Mycoplasma pneumoniae* IgG, IgM: negativ, PCR ≥ 6 μg/ml. *Echilibrul acidobazic:* sO₂c 83%; Natriu 135 mmol/l; Potasiu 3.4 mmol/kg; Calciu 1.2 mmol/l; Glucoza 4.6 mmol/l; Clor 106%; Lact 3.2 mmol/l; HCO₃ 18.1 mmol/l; BE -7.5 mmol/l; pCO₂ 31.5 mmHg; pH 7.36 un; pO₂ 56.9 mmHg.

EKG: ritm sinusal regulat 119. AE orizontală, predomină potențial electric VD. *USG organe interne și pulmonar:* Ficatul – lobul drept 82 mm, lobul

stâng 44 mm, contur regulat, parenchimul omogen. Vena portă 6 mm, vena lienală 3 mm. Vezica biliară contractată, 24x6 mm, forma tipică. Coledocul 2 mm. Pancreasul: cap 13 mm, corp 9 mm, coadă 12 mm. Splina: 62x24 mm. Rinichi: drept – 60x26 mm, parenchim 10 mm; stâng – 61x31 mm, parenchim 12 mm. Concluzie: Hepatomegalie ușoară.

Tomografia computerizată pulmonară: Fisură adâncă anormală în lobul superior al plămânului drept – delimitează lobul venei *azygos* (fig.1). Date imagistice CT sugestive pentru prezența lobului venei *azygos*.

Diagnosticul clinic: (Q338) Alte malformații congenitale specificate ale plămânului (lobul venei *azygos*). (J960) Insuficiență respiratorie acută grad I. (D539) Anemie carențială grad I. (E441) Malnutriție proteino-energetică ușoară.

Discuții.

Lobul venei *azygos*, deși reprezintă o variație anatomică benignă și rar întâlnită, prezintă provocări diagnostice semnificative, mai ales în practica pediatrică. În mod obișnuit, această anomalie este descoperită accidental în urma investigațiilor imagistice efectuate din alte motive clinice, datorită absenței simptomatologiei specifice. Diagnosticarea precoce, bazată pe o evaluare imagistică detaliată, este esențială pentru a evita confuziile cu alte patologii pulmonare și pentru a preveni intervenții terapeutice inutile [3-5]. Deși lobul venei *azygos* nu necesită intervenție terapeutică în majoritatea cazurilor, identificarea și monitorizarea sa, rămân esențiale în contextul supravegherii pediatriche. Supravegherea clinică este cu atât mai importantă în situațiile în care această variație anatomică este asociată cu alte afecțiuni respiratorii, cum ar fi infecțiile pulmonare repetate. În astfel de cazuri, tratamentul este ghidat de patologia subiacentă. Studiile viitoare ar trebui

să se concentreze pe înțelegerea mai detaliată a relației dintre lobul *azygos* și bolile pulmonare, mai ales în populația pediatrică, pentru a ghida mai bine diagnosticul și conduita medicală a acestor cazuri.

Concluzii.

Lobul venei *azygos* este o anomalie bronhopulmonară rară cu semn clinice minore sau asimptomatică, care este confirmată prin tehnici imagistice de tip computer tomografie, impune supraveghere medicală pentru prevenirea complicațiilor, inclusiv celor majore de tip pneumotorace. Complicațiile asociate cu lobul *azygos*, deși rare, pot necesita tratament specific, iar monitorizarea pe termen lung a pacienților din grupuri de risc este crucială pentru a preveni instalarea afecțiunilor respiratorii asociate.

Bibliografie.

1. Asma'a Al-Mnayyis, Zina Al-Alami, Neveen Altamimi, Khaled Z. Alawneh, Abdelwahab Aleshawi. *Azygos Lobe: Prevalence of an Anatomical Variant and Its Recognition among Postgraduate Physicians*. In: *Diagnostics*, 2020; 10(7), 470.
2. Hatice Buket Özyay, Emre Çelik, Muhammet Furkan Korkmaz. *A rare variant in children: azygos lobe*. In: *Global Scientific and Academic Research Journal of Multidisciplinary Studies*, 2024; 2583-4088.
3. Laphatrada Yurasakpong, et al.. *The prevalence of the azygos lobe: A meta-analysis of 1,033,083 subjects*. In: *Clinical Anatomy*, 2021; 34(6):872-883.
4. Lili Wang, Fumin Zhao, Hanmin Liu, Lina. *Clinical characteristics of 50 children with azygos lobe: a retrospective study*. In: *European Journal of Pediatrics*, 2020; 180(8):2687-2691.
5. Șciuca S., Petrovici V., Selevestru R., Neamțu L., Adam I., Balanetchi L., Tomacinschi C. *Bronșiectaziile la copii*. Chișinău, Tipografia Centrală, 2018, 360 p.

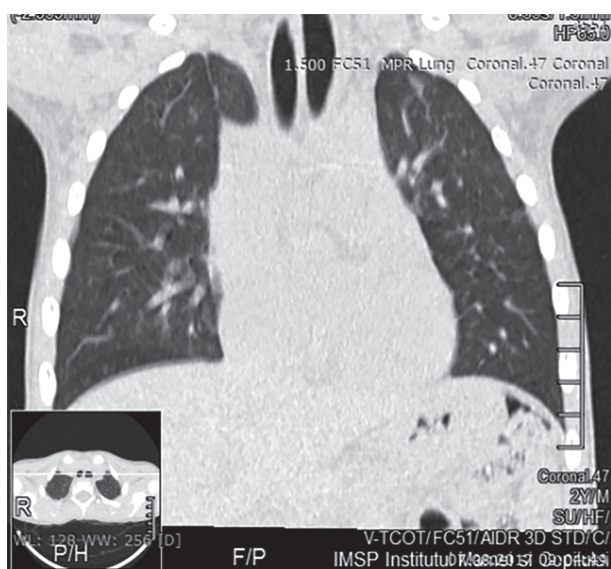


Figura 1. Scanuri CT pulmonare la copil cu lobul venei azigos.

C.Z.U.: 616. 9

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.51>

CAZ RAR DE POLISEROZITA TUBERCULOASĂ

^{1,2}**Inga HARGHEL**, medic rezident, internist,^{1,2}**Elena SAMOHVALOV**, dr. hab. în șt. med., conf. univer.,²**Diana LUPU**, cardiolog, doctorandă.¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova²IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”, Chișinău, Republica Moldovae-mail: inga.2596@gmail.com

Rezumat.

Poliserozita în tuberculoză este un semn al unei forme de tuberculoză extrapulmonară, care se poate asocia cu o evoluție severă a bolii, necesită un tratament intensiv cu antibiotice antituberculoase, uneori, intervenții chirurgicale pentru a controla complicațiile. Diagnosticul de poliserozită datorată tuberculozei este complex și provocator, ceea ce poate cauza întârzieri în tratament. Acest articol reprezintă cazul pacientei P., cu tuberculoza generalizată, poliserozita confirmată bacteriologic (prin cultura, BACTEC), fază evolutivă. Pentru confirmarea diagnosticului au fost efectuate examinări specifice tuberculozei: BAAR, GeneXpert, BACTEC. Au fost efectuate examen biochimic al sângelui, markerii oncogeni, hormonii glandei tiroide, examenul microscopic și biochimic al lichidului pleural, radiografii toracice, ecocardiografii repetate, CT abdominal și toracic, ultrasonografii abdominale, ceea ce a permis excluderea altor cauze ale poliserozitei și aplicarea medicației de elecție. Pe fondal de tratament antibiotic specific starea pacientului cu ameliorare și regresia exudatelor.

Cuvinte cheie: tuberculoza extrapulmonară, poliserozita, testul BAAR, testul BACTEC, GeneXpert, radiografia cutiei toracice, ecocardiografia, tomografia cutiei toracice.

Summary. A rare case of tuberculous polyserositis.

Polyserositis in tuberculosis is a sign of a form of extrapulmonary tuberculosis, which can be associated with a severe course of the disease and often requires intensive treatment with antituberculosis antibiotics and sometimes surgery to control complications. The diagnosis of polyserositis due to tuberculosis is complex and challenging, which can cause delays in treatment. This article represents the case of patient P., with generalized tuberculosis, polyserositis, bacteriologically confirmed (by culture, BACTEC), evolutionary phase. To confirm the diagnosis, specific tuberculosis examinations were performed: BAAR, GeneXpert, BACTEC. Biochemical examination of the blood, oncogenic markers, thyroid gland hormones, microscopic and biochemical examination of the pleural fluid, chest x-rays, repeated echocardiography, abdominal and thoracic CT, abdominal ultrasonography were performed, which allowed the exclusion of other causes of polyserositis and the application of medication election. Against the background of specific antibiotic treatment, the patient's condition improved and the exudates regressed.

Key words: extrapulmonary tuberculosis, polyserositis, BAAR test, BACTEC test, GeneXpert, chest x-ray, echocardiography, chest tomography.

Резюме. Редкий случай туберкулезного полисерозита.

Полисерозит при туберкулезе является признаком формы внелегочного туберкулеза, которая может быть связана с тяжелым течением заболевания и часто требует интенсивного лечения противотуберкулезными антибиотиками, а иногда и хирургического вмешательства для борьбы с осложнениями. Диагностика полисерозита, вызванного туберкулезом, сложна и трудна, что может привести к задержкам в лечении. В статье представлен случай больного П. с генерализованным туберкулезом, бактериологически подтвержденным полисерозитом (посевом, BACTEC), эволюционной фазой. Для подтверждения диагноза проводились специфические обследования туберкулеза: BAAR, GeneXpert, BACTEC. Проводили биохимическое исследование крови, онкогенные маркеры, гормоны щитовидной железы, микроскопическое и биохимическое исследование плевральной жидкости, рентген легких, повторные эхокардиографии, КТ брюшной и грудной клетки, УЗИ брюшной полости, что позволило исключить другие причины полисерозита и применение специфического и целенаправленного лечения. На фоне лечения антибиотиками состояние больного улучшилось, экссудат регрессировал.

Ключевые слова: внелегочный туберкулез, полисерозит, тест BAAR, тест BACTEC, GeneXpert, рентгенография грудной клетки, эхокардиография, томография грудной клетки.

Introducere.

Poliserozita este o afecțiune inflamatorie a membranelor seroase, precum pericardul, pleura și peritoneul. Există diverse cauze ale poliserozitei: boli autoimune, neoplazie, boli endocrine, cauze legate de medicamente și boli infecțioase precum tuberculoza. Poliserozita în tuberculoză este un semn al unei forme de tuberculoză extrapulmonară, care se poate asocia cu o evoluție severă a bolii și necesită un tratament intensiv cu antibiotice antituberculoase, uneori, intervenții chirurgicale pentru a controla complicațiile. Diagnosticul este complex și provocator, ceea ce poate cauza întârzieri în tratament.[2,3]

Scopul lucrării.

Evaluarea și managementul pacientului cu poliserozită tuberculoasă.

Materiale și metode.

A fost evaluat pacientul P, în vârstă de 58 de ani, cu diagnosticul de poliserozita tuberculoasă, internat în IMSP SCM "Sfîta Treime". Au fost colectate datele anamnestice, datele clinice obiective. Au fost efectuate analize de laborator: hemoleucograme repetate, examinări biochimice ale sîngelui, sumarul urinei, testele specifice pentru depistarea markerilor oncogeni, teste pentru depistarea HIV/SIDA, au fost examinați hormonii glandei tiroide. S-a efectuat examenul microscopic și biochimic al lichidului pleural, radiografii toracice, ecocardiografii repetate, CT abdominal și toracic, ultrasonografii abdominale. Pentru confirmarea diagnosticului au fost efectuate examinări specifice tuberculozei: BAAR, GeneXpert, BACTEC.

Rezultate.

Pacientul P. se prezintă în secția UPU în stare generală de gravitate medie, cu acuze la dispnee în repaus, tuse semi-productivă, astenie marcată, inapetență, greață, vertij. Obiectiv se atestă tegumente palide, reci, transpirate, edeme gambiene marcate, murmur vezicular diminuat bazal bilateral, FR 18 bpm, SPO2 96%. Debutul simptomelor de 4 luni, prin apariția subfebrilității t 37- 37,5 °C, tuse productivă cu expectorație seroasă, transpirații, inapetență, pierdere ponderală (10 kg), progresarea dispneei, apariția edemelor gambiene moderate bilateral. Pacientul a fost spitalizat timp de 29 zile în secție cu profil terapeutic a unui spital din Rusia, cu diagnosticul clinic: Pericardită exudativă subacută de etiologie neclară, insuficiență cardiacă II NYHA st. B ACC/AHA cu FE păstrată. Pleurezie pe dreapta. TBC suportat, calcinat pulmonar S3 pe stînga. Pe parcursul spitalizării a fost efectuat CT torace: Semne de stază moderată în circuitul mic, hidrotorax bilateral. Calcinat în regiunea S3, pe stînga, limfadenopatie mediastinală (sechele post TBC), calcinoza traheii

și bronhiilor, semne de pneumotorax bazal, cord dilatat moderat, hidropericard, ateroscleroza arterelor coronare și aortei. La ecocardiografie se atestă funcția sistolică a miocardului VS păstrată FE=55% (Simpson), dimensiunile cordului în limitele normei. Semne de aortoscleroză, regurgități valvulare neînsemnate, hipertensiune pulmonară moderată PSAP 45mmHg, disfuncție diastolică cu afectarea relaxării miocardului VS, pericardul de ecogenitate neomogenă, foițele pericardului îngroșate cu lichid în regiunea peretelui posterior al ventriculului sting 12-17 mm, ventriculul drept 13 mm, apex 11 mm, atriol drept 3 mm, biomarkerii și alte investigații de laborator lipsesc din extras. A fost administrat tratament simptomatic: diuretice de ansă, inhibitorii enzimei de conversie, beta-blocante, diuretice tiazidice, dezagregante, antiinflamatorii și gastroprotectoare. Ulterior externat cu ușoară diminuare a dispneei și a edemelor gambiene. Recomandări la externare: Spironolactona 25 mg, Ramipril 5 mg, Bisoprolol 5 mg, Ac. Acetilsalicilic 75 mg p/os.

Din motivul reapariției și progresării dispneei, pacientul se adresează prin intermediul serviciului AMU în IMSP SCM Sf. Treime, este spitalizat în secție cu profil cardiologic. Pacient cunoscut cu BPOC, hipertensiune arterială gr.II timp de 10 ani, dislipidemie, tabagism (IF 11,4), HVB, tuberculoza pulmonară tratată acum 15 ani, condiții de lucru nesatisfăcătoare (construcții externe).

Din date de laborator pot fi menționate: Hb 132 g/l; eritrocite $5,05 \times 10^{12}/l$; leucocite $7,03 \times 10^9 /l$; neutrofile 61,2 %; monocite 17,6 %; limfocite 18,8 %, VSH 36 mm/h, markerii biochimici: ureea 12,2 mmol/l, creatinina 107,5 mmol/l, glucoza 7,7 mmol/l, protrombina 58 %, fibrinogen 5,0 mmol/l, GGTP 597 U/L, albumina 33,6 g/l, d-dimerii 7,2 mg/ml, proteina totală 70,0 g/l, PCR 40,0 mg/l, ALT 51,9 u/l, AST 44,7 u/l. Markerii tumorali precum AFP, CEA19-9, CEA, t-PSA, CA72-4, CEA, negativi, hormonii glandei tiroide în limitele normei.

Radiografia cutiei toracice atestă desenul pulmonar cu aspect congestiv, lichid pleural pe dreapta (la arcul anterior al coastei a VI), hilii pulmonari – stazați, hipervolemici, fracturi costale consolidate bilaterale.

Pe traseul ECG sinus al cu FCC – 75 b/min, AEC normală, semne de hipertrofie a m-lui VS. Bloc AV gr I.

La examen ecocardiografic indurația pereților Ao asc, VAo, VMt, cavitățile cordului nu sunt dilatate, SIV și SIA sunt întregi, funcția sistolică a VS este bună, fracția de ejeție 58%, regurgități valvulare neînsemnate, hipertensiune pulmonară absentă, lichid în cavitatea pericardului neomogen cu fibrină

14 mm după PAVD, 11mm PIVS și apical, în cantități moderate fără semne de tamponadă cardiacă, foițele pericardului îngroșate, lichid pleural pe dreapta 350-400 ml, ascita în cantități moderate.

Ultrasonografia organelor abdominale: lichid liber în cavitatea abdominală, colecistita cronică alitiazică, în cavitatea pleurală pe dreapta lichid liber ~2000 ml, pe stânga ~ 100 ml, hepatosplenomegalie, ficat de staza, hipertensiune în sistemul v. cave inferior, pancreatita cronică.

Tomografia computerizată a abdomenului și bazinului mic cu contrastare: semne CT pentru hepatomegalie, hipertensiune portală incipientă, lipodistrofie moderată a pancreasului, lichid abdomino-pelvin în cantități moderate, lichid pleural bilateral, epanșament pericardic.

A fost efectuată repetat cu scop terapeutic și diagnostic toracocenteza pe dreapta - 1800 ml lichid seros tulbure. Examenul lichidului pleural: citoza: 40 ml, culoare: galbenă, tulbure, Reacția Rivalt: neg. Proteine - 52,8 g/l, Leucocite - $1,805 \times 10^{12}$ /l, Eritrocite: $0,016 \times 10^{12}$ /l. Examen microscopic al lichidului pleural: Eritrocite 30-40 c/v, Leucocite: 25-28 c/v, Din ele Neutrofile PMN - $0,052 \times 10^9$ /l - 3%, Limfocite MN $1,753 \times 10^9$ /l - 97%, Celule mezoteliale: nu mult. Examen biochimic al lichidului pleural: ALB 20,3 g/l; α - AMY: 37,4 U/L; Glu.: 9,23 mmol/L; LDH 540 U/L, TP: 52,8 g/l.

A fost efectuată tomografia computerizată a toracelui și mediastinului: sechele post TBC, semne indirecte de bronșita cronică, pleurezie bilaterală, limfadenopatie mediastinală, modificări pneumopleurofibrotice, congestie venoasă, epanșament pericardic. Examenul la infecția HIV/SIDA de asemenea a fost negativ.

Investigațiile specifice la tuberculoză: Examenul sputei la BAAR au fost negative. La investigația microbiologică a sputei la TBC prin GeneXpert - rezultat negativ. Examen prin cultură a sputei și lichidului pleural (MGIT) - rezultat MTBc pozitiv, sensibil la: Isoniazidă, Rifampicină, Etambutol.

Luând în considerație rezultatele investigațiilor și tabloul clinic s-a solicitat consultația repetată al ftiziopulmologului și s-a stabilit diagnosticul clinic: Tuberculoză generalizată, poliserozita confirmată bacteriologic (prin cultura, BACTEC), sechele post TBC pulmonar S3-calcinat pe stânga. Cardiopatie ischemică, angor pectoral de efort CF II. Hipertensiune arterială gr. II risc adițional foarte înalt. ICC II NYHA st. B ACC/AHA, cu FE păstrată. Pancreatita cronică în remisie. Colecistită cronică alitiazică. Hepatita de etiologie toxico-dismetabolică. Tabagism.

Conform schemelor de elecție pentru tratamentul tuberculozei s-a inițiat regimul de 6 luni, ce cuprinde 2

luni de Isoniazidum, Rifampicinum, Pyrazinamidum și Ethambutolum, urmate de 4 luni de Isoniazidum și Rifampicinum. A fost administrat și tab. Spironolacton 50 mg - 1 tab/zi, tab. Bisoprolol 2,5 mg - 1 tab/zi, tab. Torasemid 20 mg - 1 tab/zi, tab. Silimarin 140mg x 2 ori/zi, tab. Acetilsalicilic 75 mg 1 tab/zi, Tab Pantoprazol 40 mg 1 tab/zi, susp. Maalox 1ling.x3 ori/zi, tab Colchicin 0,5 mg 1 tab/zi. Pe fondal de tratament starea pacientului cu ameliorarea stării și regresia exudatelor.

Discuții.

Deși suntem în era medicinei bazate pe dovezi, cu tehnologii de diagnostic în continuă modernizare, TBC rămâne o problemă majoră în sănătate publică globală. Conform datelor OMS, circa 10 milioane de oameni continuă să se îmbolnăvească anual, iar numărul acestora se află în creștere [1]. În 2023, TBC a devenit principala cauză de deces din lume dintr-un singur agent infecțios, și a provocat aproape de două ori mai multe decese decât HIV/SIDA. [1] În Moldova, TBC rămâne o problemă de sănătate publică, cu un număr semnificativ de cazuri noi raportate anual. Cu toate acestea, numărul de cazuri de poliserozită tuberculoasă este limitat și nu reprezintă o proporție mare din cazurile de tuberculoză raportate.

Formele extrapulmonare, inclusiv poliserozita, reprezintă aproximativ 15-20% din totalul cazurilor de tuberculoză. Incidenta a variat în decursul timpului, și este influențată de factori precum prevalența TBC în general, sistemul imunitar al pacientului și accesul la tratamente medicale, dar, totodată este mult mai rar întâlnită comparativ cu formele pulmonare clasice. În prezent, cazurile de TBC sunt mai frecvente în regiunile cu resurse limitate și în zonele unde boala nu este suficient controlată. Poliserozita tuberculoasă apare mai frecvent în contextul unei tuberculoze generale netratate sau avansate, în special la pacienții imunocompromiși (de exemplu, HIV pozitiv). [2,3]

Factorii de risc asociați cu dezvoltarea tuberculozei active sunt starea imunocompromisă, consumul de tutun și consumul excesiv de alcool. Probabilitatea de infectare crește odată cu creșterea timpului de expunere într-un spațiu închis în care sunt prezenți nucleu de picături de TB. [4,5,6]

Debutul bolii este variabil, mai frecvent (aprox. 40%) insidios, lent progresiv. [8,9,10]. Simptomele sunt prezente în peste 90% din cazurile netratate sau cu depistare tardivă. Ele constau în sindrom de intoxicație (subfebrilitatea cu caracter intermitent (37-38°C), astenie, inapetență, scădere în greutate inexplicabilă, transpirații predominant nocturne, insomnie, nervozitate) și sindrom bronho-pulmonar (tuse productivă, dispneea, durerea toracică, hemoptizia) [8,9,10].

Diseminarea extrapulmonară are loc cel mai frecvent la nivelul pleurei, ganglionilor limfatici, rinichilor, oaselor lungi, vertebrelor și meningelor. Bacilii tuberculozei cresc în aceste țesuturi și organe până când se stabilește imunitatea celulară sau reactivitatea la tuberculină. Infecția TBC latentă apare la 3 până la 8 săptămâni după infectare la persoanele imunocompetente.[5, 11, 12, 13]

Diagnosticul se stabilește în baza datelor clinice, examenului radiologic, examinarea microbiologică prin examenul microscopic al sputei sau altor specimene clinice și metoda molecular-genetică Gene Xpert MTB/RIF. O altă metodă de diagnostic este CT cu rezoluție înaltă, fibrobronhoscopie diagnostică, testul ADA(adeozin-dezaminaza). [7]. Un standard de aur pentru diagnosticul TB activă este confirmarea prin cultură.

Rata de vindecare pentru pacienții cu TB sensibilă la medicamente care pot finaliza un regim terapeutic poate depăși 95%. Variabile precum extinderea bolii, întârzierea tratamentului, comorbiditățile, vârsta, nevoia de ventilație mecanică, rezistența la medicamente și reacțiile adverse la medicamente influențează rezultatul terapiei.[14]

Concluzie.

Diagnosticul de poliserozită datorată tuberculozei este complex și provocator, puțin studiat, ceea ce poate cauza întârzieri în tratament. Cazul reprezintă anumite particularități: multitudinea de simptome și patologii concomitente, tablou clinic nespecific care întârzie aplicarea unui tratament elocvent. Putem menționa perioada îndelungată a obținerii rezultatelor investigațiilor specifice TB, precum și sensibilitatea și specificitatea lor diferită.

Bibliografie.

1. World Health Organization, *Global tuberculosis report*. 2024 (ISBN 978-92-4-010153-1)
2. Munguti J., Mutua V.; Cheruiyot I.; Csefalvay Ch.; Opore-Addo P.; Kiko N.; Wanjiru R., *Tuberculous polyserositis in endemic areas with an emphasis on empiric therapy A case report, Medicine Case Reports and Study Protocols* 2022, 3(4):p e0221,
3. Spivey C. G. and Wier J. A. *Tuberculous Polyserositis*. „American Review of Respiratory Disease, 2022, 80(2), 259–261
4. Tobin E. H.; Tristram D., *Tuberculosis*, StatPearls, 2024.
5. Elkington PT, Friedland JS. *Permutations of time and place in tuberculosis*. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(11):1357-60.
6. Drain PK, Bajema KL, Dowdy D, Dheda K, Naidoo K, Schumacher SG, Ma S, Meermeier E, Lewinsohn DM, Sherman DR. *Incipient and Subclinical Tuberculosis: a Clinical Review of Early Stages and Progression of Infection*, PubMed, 2018 ;31(4)
7. Ministerul sănătății RM, „Tuberculoza la adult”, Protocol clinic național Chișinău, 2024.
8. WHO *Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection*, Geneva: 2021.
9. WHO *Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-susceptible tuberculosis treatment*, Geneva; 2022.
10. Lawn SD, Wood R, Wilkinson RJ. *Changing concepts of „Latent tuberculosis infection” in patients living with HIV infection*. *Clin Dev Immunol*. 2010, 2011:980594
11. Golden MP, Vikram HR. *Extrapulmonary tuberculosis: an overview*. *Am Fam Physician*. 2005;72(9):1761-8.
12. Hoa NB, Sy DN, Nhung NV, Tiemersma EW, Borgdorff MW, Cobelens FG. *National survey of tuberculosis prevalence in Viet Nam*. *Bull World Health Organ*. 2010 ;88(4):273-80.
13. Kendall EA, Kitonsa PJ, Nalutaaya A, Erisa KC, Mukiibi J, Nakasolya O, Isooba D, Baik Y, Robsky KO, Kato-Maeda M, Cattamanchi A, Katamba A, Dowdy DW. *The Spectrum of Tuberculosis Disease in an Urban Ugandan Community and Its Health Facilities*. *Clin Infect Dis*. 2021 ;72(12):e1035-e1043.
14. Chakaya J, Khan M, Ntouni F, Aklillu E, Fatima R, Mwaba P, Kapata N, Mfinanga S, Hasnain SE, Katoto PDMC, Bulabula ANH, Sam-Agudu NA, Nachega JB, Tiberi S, McHugh TD, Abubakar I, Zumla A. *Global Tuberculosis Report 2020 - Reflections on the Global TB burden, treatment and prevention efforts*. *Int J Infect Dis*. 2021 ;113 Suppl 1(Suppl 1):S7-S12.

C.Z.U.: 618.165-006.2-089

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.52>

CHIST EPIDERMOID PRIMAR AL CLITORULUI

¹Ana MIȘINA, dr. hab. în șt. med.,¹Virgil PETROVICI, dr. în șt. med.,²Ala SUMAN, dr. în șt. med., conf. cercet.¹IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova²IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Chișinău, Republica Moldovae-mail: anna_mishina@mail.ru

Rezumat.

Autorii descriu o observație clinică a unei patologii orfane – chist epidermoid primar al clitorului (CEC). Este prezentată o scurtă trecere în revistă literaturii anglo-saxone privind etiopatogenia, diagnosticul și metodele de tratament ale CEC.

Cuvinte cheie: clitoris, chist epidermoid, chirurgie

Summary. Primary epidermoid cyst of the clitoris.

The authors describe a clinical observation of an orphan pathology – primary epidermoid clitoral cyst (ECC). A brief review of the English-language literature on the etiopathogenesis, diagnosis and treatment methods of ECC is presented.

Keywords: clitoris, epidermoid cyst, surgery.

Резюме. Первичная эпидермоидная киста клитора.

Авторами описано клиническое наблюдение орфанной патологии – первичной эпидермоидной кисты клитора (ЭКК). Представлен краткий обзор англоязычной литературы по этиопатогенезу, диагностике и методам лечения ЭКК.

Ключевые слова: клитор, эпидермоидная киста, хирургия.

Introducere.

Chisturile epidermoide (sau epidermale) sunt formațiuni benigne care apar ca urmare a invaginării epidermei în dermă sau țesutul subcutanat [1-4]. Chisturile epidermoide (CE) sunt de obicei leziuni solitare, rotunde, asimptomatice și cu creștere lentă, care sunt de obicei localizate pe scalp, gât, față, piept sau spate [5, 6]. CE în zona organelor genitale externe la femei este un fenomen destul de rar și este prezentat în literatura de specialitate sub formă de publicații sporadice [3, 5, 7-9]. În marea majoritate a cazurilor, CE apar după intervenții chirurgicale genitale, traumatisme, circumcizie feminină sau piercing [3-7, 9].

CE primar (spontan) a clitorului este o patologie extrem de rară [6] și conform lui DiCarlo-Meacham AM. și coaut. (2020) doar 16 cazuri sunt descrise în literatura anglo-saxonă [1]. Având în vedere raritatea acestei patologii, prezentăm o observație clinică a CE primar a clitorului.

Descrierea observației clinic.

Pacientă de 51 de ani (G2, P2) s-a adresat în secția de ginecologie chirurgicală cu acuze de formare lentă (în ultimele șapte luni) și nedureroasă în zona organelor genitale externe. Din anamneză -

neagă orice antecedente de traumă sau intervenție chirurgicală în regiunea organelor genitale externe.

Antecedente obstetricale - ginecologice: menarha de la vârsta de 12 ani, stabilită imediat, cu durată de 4 - 5 zile, regulată, moderată ca volum de pierdere de sânge, nedureroasă.

Pacienta are o constituție normală (indicele masei corporale – 25.1 kg/m²), fără patologie la nivelul organelor și sistemelor. Nu există semne de virilizare. Datele de laborator se încadrează în valorile de referință. La examinare: organele genitale externe sunt dezvoltate corect, în zona clitorului există o formațiune chistică ~2 cm, moale-elastică, nedureroasă, mobilă (Fig. 1). Pielea de deasupra leziunii este neschimbată și de culoare normală.

Sub anestezie generală, formațiunea chistică a clitorului a fost enucleată fără a-i încălca integritatea (Fig. 2). Formațiunea îndepărtată a fost un chist (Fig. 3), a cărui cavitate conținea mase cazeoase.

La examenul histologic (Fig. 4): peretele chistului este reprezentat de țesut conjunctiv, suprafața interioară este căptușită cu epiteliu scuamos stratificat și umplută cu plăci de cheratină laminată. Diagnosticul final: chist epidermoid al clitorului.



Figura 1. Clitoromegalie



Figura 2. Enuclearea chistului clitorului (poză intraoperatorie).



Figura 3. Macropreparatul chistului clitorului înlăturat.

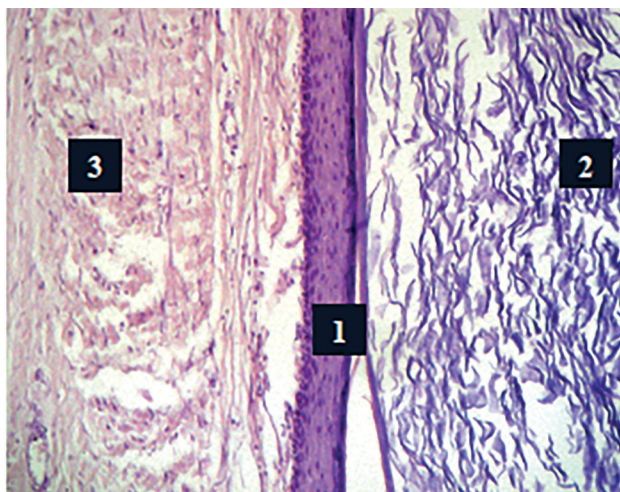


Figura 4. Chist epidermoid: 1) tegumentul epidermic scuamos; 2) scoamă epitelială; 3) țesutul subiacent conjunctiv lax (colorație H&E $\times 25$).

Perioada postoperatorie a decurs fără particularități. Plaga postoperatorie – per prima. Examinare de control după 14 luni - pacienta este asimptomatică, nu există recidivă. Activitate sexuală fără disconfort și sensibilitate clitoridiană normală.

Discuții.

Clitoromegalia (sau macroclitorisul) este o mărire anormală a clitorisului în majoritatea cazurilor ca urmare a expunerii la androgeni în exces atât în uter (congenital), cât și pe tot parcursul vieții (dobândită) [10]. Clitoromegalia poate fi cauzată din diverse motive și după etiologie se clasifică în: (1) hormonală; (2) non-hormonală; (3) pseudoclitoromegalie și (4) idiopatică [11].

CE clitoridian este o cauză foarte rară a clitoromegaliei dobândite non-hormonale [6, 12]. S-a remarcat că în marea majoritate a cazurilor, CE apare după mutilarea genitală feminină (MGF), care este efectuată în 30 de țări, preponderent în Africa, precum și în Asia și Orientul Mijlociu [2, 7]. Sahin O. și coaut. (2023) au analizat 21 de cazuri de CE după MGF și au stabilit o gamă de vârstă destul de largă a pacientelor cu această patologie - de la 19 la 73 de ani. În acest grup, MGF a fost efectuată între 5 și 12 ani, iar apariția CE a fost observată între 3 și 36 de ani după procedură [7]. CE spontan se caracterizează prin dezvoltarea sa în majoritatea cazurilor în copilărie și adolescență [1].

Plângerile pacientelor depind în mare măsură de dimensiunea CE și includ: prezența unei formațiuni nedureroase și cu creștere lentă în regiunea pubiană [7, 11], tulburări sexuale [2, 3, 5, 6], anorgasmie [1], disconfort psihologic [5, 12], dificultate la urinare [2, 3, 6], scurgeri purulente din formațiune [13].

La ecografie, CE sunt vizualizate ca formațiuni chistice cu pereți subțiri, de formă ovală, cu incluziuni

hiperecogene și absența unui semnal Doppler [11, 12]. De regulă, CE sunt formațiuni chistice cu o singură cameră și doar în cazuri izolate au fost identificate chisturi multicamerale [2, 7]. Există o opinie în literatură că dimensiunea CE variază de la 1 la 5 cm [6]. Totodată, Al-Ojaimi E.H., Abdulla M.M. [5] au descris un CE spontan de 8x6 cm și cântărind 110,7 g la o pacientă de 19 ani, iar într-un număr de observații dimensiunea maximă a atins 10 cm sau mai mult [2, 7]. La imagistica prin rezonanță magnetică, CE a fost definit ca o leziune chistică cu intensitate mare a semnalului pe T2W, cu o intensitate periferică minimă [1, 14, 15].

Intervenția chirurgicală este considerată singura metodă de tratament pentru CE [2, 5, 11, 13, 15]. O particularitate a intervenției chirurgicale pentru CE este excizia completă a chistului, ținând cont de inervația și vascularizarea clitorului [1, 5, 6, 12]. La examenul histopatologic, CE sunt o formațiune chistică căptușită de epiteliu scuamos stratificat, iar lumenul este umplut cu scuame de cheratină [2, 3, 6, 9, 11, 12, 14].

În majoritatea publicațiilor este menționat că după tratamentul chirurgical al CE nu există disconfort sexual, sensibilitatea clitoridiană normală și rezultate cosmetice bune [1, 5, 6, 9, 12-14]. Recidive după tratamentul chirurgical al CE nu au fost descrise, cu excepția unui caz când s-a efectuat drenajul extern al chistului urmat de tratament chirurgical radical (excizia CE) [1]. Până în prezent, în literatura de specialitate nu a fost descris nici un caz de malignizare a CE [9].

Concluzii.

Chisturile epidermoide primare (spontane) ale clitorului sunt o patologie orfană și mai puțin de douăzeci de observații au fost descrise în literatura anglo-saxonă. Excizia completă a CE, ținând cont de inervația și vascularizarea clitorului, asigură un efect funcțional și cosmetic satisfăcător, precum și absența recidivei în perioada postoperatorie de lungă durată.

Bibliografie.

- DiCarlo-Meacham A.M., Dengler K.L., Snitchler A.N., Gruber DD. *Clitoral epidermal inclusion cyst leading to anorgasmia: A case report and literature review*. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2020;33(3):321-323.
- Birge O., Erkan M.M., Serin A.N. *Case report: epidermoid inclusion cyst of the clitoris as a long-term complication of female genital mutilation*. J Med Case Rep. 2019;13(1):109.
- Ibrahimi A., Kallat A. *Epidermoid cyst of the clitoris*. Pan Afr Med J. 2021;38:59.
- Mișina A., Rojnovanu Gh., Mișin I., Petrovici V., Fuior-Bulhac L. *Chisturile epidermoide a vulvei și perineului*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei (Științe Medicale). 2016, no.3(52), p.105-110.
- Al-Ojaimi E.H., Abdulla M.M. *Giant epidermoid inclusion cyst of the clitoris mimicking clitoromegaly*. J Low Genit Tract Dis. 2013;17(1):58-60.
- Mahmoudnejad N., Mohammadi Torbati P., Zadmehr A. *Primary epidermoid cyst of the clitoris in adult female population: Three case reports and introducing a safe surgical approach*. Urol J. 2020;18(3):343-346.
- Şahin Ö., Varlı E.N., Moallim A.O., Tolunay H.E. *A long-term complication of clitoral cyst after female genital mutilation*. Pan Afr Med J. 2023;46:23.
- Mișina A. *Chist epidermoid hemoragic a labiei mici*. Buletin de Perinatologie. 2022, nr.1 (93). p.54-56.
- Prasad I., Sinha S., Bharti S., Singh J., Dureja S. *Epidermal inclusion cyst of the clitoris: A case report*. Cureus. 2022;14(9):e29066.
- Iezzi M.L., Lasorella S., Varriale G., Zagaroli L., Ambrosi M., Verrotti A. *Clitoromegaly in childhood and adolescence: Behind one clinical sign, a clinical sea*. Sex Dev. 2018;12(4):163-174.
- Bhuria V., Malhotra V., Nanda S., Chauhan M., Goel B. *Epidermoid cyst of the clitoris: an unusual case*. J Gynecol Surg. 2014; 30(1):61-63.
- Fux-Otta C., Fuster M., Ramos N., Trezza C., Ñañez M., Fonseca I., Dicuatro N., Di Carlo M., Bongiorno C., Ochoa J., Rosato O., Chedraui P. *Clitoromegaly due to an epidermal inclusion cyst: A case report*. Case Rep Womens Health. 2022;35:e00432.
- Huda T., Suttrave T., Pandya B. *Clitoral inclusion cyst in an adult: a rare presentation*. Int J Reproduction, Contraception, Obstet Gynecol. 2019;8(8):3375.
- Johnson L.T., Lara-Torre E., Murchison A., Garcia E.M. *Large epidermal cyst of the clitoris: a novel diagnostic approach to assist in surgical removal*. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2013;26(2):e33-5.
- Oluwaferanmi E., Jha S. *Clinical image-postpartum clitoral epidermoid cyst*. Int Urogynecol J. 2022;33(9):2589-2590.

C.Z.U.: 618.15-006.2-089

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.53>

CHISTUL DUCTULUI GARTNER

¹Ana MIȘINA, dr. hab. în șt. med.,¹Patricia HAREA, dr. în șt. med.,¹Liliana FUIOR-BULHAC, dr. în șt. med.,²Ala SUMAN, dr. în șt. med., conf. cercet.¹IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova²IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Chișinău, Republica Moldovae-mail: anna_mishina@mail.ru

Rezumat.

Autorii descriu o observație clinică a unei patologii destul de rare – chistul ductului Gartner (CDG). Este prezentată o scurtă trecere în revistă a literaturii de specialitate privind etiologia, diagnosticul și tacticile de tratament ale CDG.

Cuvinte cheie: rămășițe Wolffian • chistul Gartner • managementul chirurgical.

Summary. Gartner duct cyst.

The authors describe a clinical observation of a rather rare pathology – Gartner’s duct cyst (GDC). A brief review of the literature on the etiology, diagnosis and treatment tactics of GDC is presented.

Keywords: Wolffian remnants, Gartner’s cyst, surgical management.

Резюме. Киста протока Гартнера.

Авторами описано клиническое наблюдение достаточно редкой патологии – кисты протока Гартнера (КПГ). Представлен краткий обзор специализированной литературы по этиологии, диагностике и тактике лечения КПГ.

Ключевые слова: остатки Wolffian, киста Гартнера, хирургическое лечение.

Introducere.

Chisturile vaginale benigne sunt o patologie destul de rară, iar incidența estimată este de 1/200 la femeile adulte [1]. Chisturile ductului Gartner (CDG) sunt rămășițe embrionare ale ducturilor mezonefrice (Wolffian) care regresează de obicei la embrionul feminin din cauza lipsei de testosteron [1-3]. CDG apar la 0.1-0.2% dintre femei și reprezintă aproximativ 10% din formațiunile chistice benigne ale vaginului la femeile adulte [1, 4].

Într-un număr semnificativ de cazuri, CDG sunt asimptomatice și detectate incidental [2, 4, 5]. În literatura anglo-saxonă, datele despre CDG sunt prezentate destul de sporadic, iar până în prezent au fost publicate mai puțin de o sută de observații ale acestei patologii [6]. Datorită rarității CDG, vă prezentăm propria noastră observație clinică.

Descrierea cazului clinic.

O pacientă de 25 de ani (G0, P0) a fost internată în secția de ginecologie chirurgicală cu plângeri de disconfort vaginal. Durata bolii a fost de aproximativ trei luni cu progresie în ultimele două săptămâni. Plângeri din partea sistemului urinar nu prezintă.

Anamneza obstetrical - ginecologică: menarha de la vârsta de 13 ani, s-a stabilit imediat, cu durata de

3 - 4 zile, regulată, moderată ca volum de pierderi de sânge, nedureroasă.

Pacienta este de complexitate normală (indicele masei corporale – 23.3 kg/m²), fără patologie la nivelul organelor și sistemelor. Datele de laborator se încadrează în valorile de referință. Examenul bimanual: pe peretele anterior-lateral al treimii superioare a vaginului din stânga se determină o formațiune chistică ~3x4 cm, nedureroasă, elastică, fluctuantă, acoperită cu mucoasa vaginală nemodificată.

La ultrasonografia transvaginală (Fig. 1. A, B): în zona peretelui anterior-lateral al treimii superioare a vaginului, se vizualizează o formațiune chistică hipogenă, rotundă cu pereții subțiri (1-2 mm), cu dimensiunile 39.5x37.7 mm.

Sub anestezie generală, în poziția de litotomie, s-a vizualizat o formațiune vaginală chistică (Fig. 2A). S-a efectuat excizia pereților anterolaterali ai chistului (Fig. 2B), urmată de marsupilizare.

Cavitatea chistului rezidual a fost prelucrată cu nitrat de argint de 30%. Capsula chistului s-a detașat la a 3 zi postoperator. Examinarea peste 6 luni, pacienta este asimptomatică.

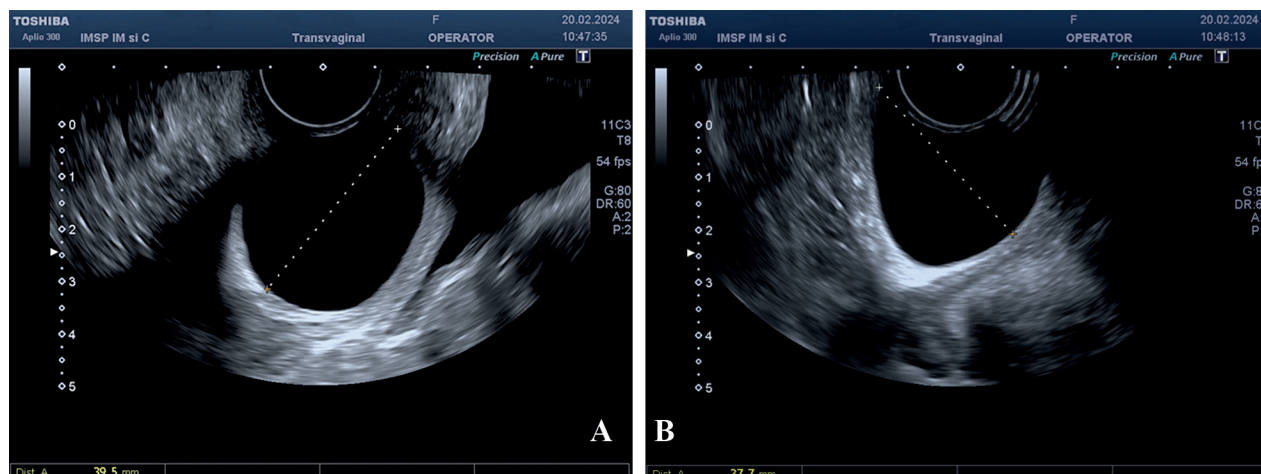


Figura 1 (A, B). Ultrasonografie transvaginală: formațiune chistică cu pereții subțiri pe peretele lateral stâng a vaginului (*) cu dimensiunile 39.5x37.7 mm.

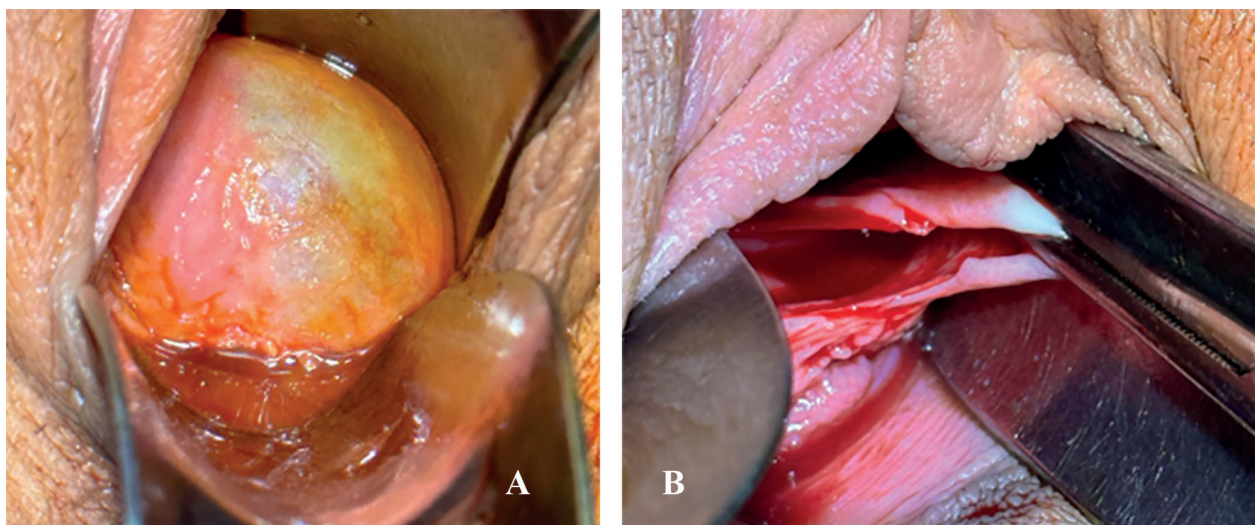


Figura 2. (A). CDG pe peretele antero-lateral a vaginului. (B) Excizia pereților antero-laterali a CDG (poză intraoperatorie).

Discuții.

Până în prezent, cea mai mare serie de CDG a fost publicată de la Clinica Mayo (Rochester, Minnesota, SUA) de peste 20 de ani și incluzând 29 de paciente cu vârsta cuprinsă între 19 și 74 de ani [2]. Principalele manifestări clinice ale CDG au inclus dispareunia sau durerea la introducerea tampoanelor sanitare (37.9%) și durerea pelvină sau senzația de greutate în regiunea inferioară a abdomenului (24.1%) [2]. În cazuri rare, CDG contribuie la incontinența urinară sau la retenția acută de urină [5-7]. Trebuie subliniat că în 10%-21% din cazuri, CDG sunt asociate cu malformații urogenitale așa ca ureter ectopic, agenezie renală unilaterală și hipoplazie renală [6, 8].

De regulă, dimensiunea CDG este mai mică de 2 cm și pacientele sunt asimptomatice pentru o lungă perioadă de timp [1, 4, 5, 9]. Frecvența pacientelor asimptomatice la momentul diagnosticului de CDG este de 37.9% [2]. O creștere progresivă a CDG

favorizează dezvoltarea formațiunilor chistice mari (6-8 cm) [10, 11] și gigantice (14-15 cm) [8, 12]. CDG mari pot simula cistocelul și prolapsul genital [3, 9, 10].

La examinare, CDG sunt formațiuni chistice fluctuante, în formă de cupolă, situate pe peretele anterolateral al treimii superioare a vaginului în poziția de la ora 11 până la ora 1 pe cadran [4, 6, 9]. Ca excepție, în literatura de specialitate a fost publicată o observație despre localizarea CDG pe peretele posterior al vaginului [9, 10] și în fornixul vaginal posterior [11].

Conform unei analize a literaturii prezentate de Niu S. et al. (2020), metodele imagistice (ultrasonografie – USG, tomografia computerizată - TC și imagistica prin rezonanță magnetică - IRM) sunt cruciale în algoritmul de diagnostic pentru CDG [6]. La ultrasonografie, CDG sunt definite ca formațiuni chistice, hipogenice sau hiperecogene - dacă sunt

prezente resturi sau hemoragie intracavitară [2, 5, 6, 11]. Conform datelor TC, CDG sunt o formațiune chistică cu conținut lichid de densitate variabilă [2]. IRM are avantaje față de ultrasunete și TC prin capacitatea sa de a delimita cu precizie planurile tisulare, de a determina localizarea chistului și de a identifica anomaliile urologice asociate [2, 3, 11, 12].

Pentru pacientele asimptomatice cu CDG, se recomandă tactica expectativă cu monitorizarea anuală [1, 4]. Incidența scăzută a CDG care necesită intervenție chirurgicală a condus la lipsa tehnicilor chirurgicale standard [4, 6]. Abordul principal pentru CDG este cel transvaginal și opțiunile chirurgicale includ: excizia totală a chistului, excizia parțială, marsupilizarea, aspirația și scleroterapia [3, 4, 6, 9]. Genovese F. și coaut. (2022) au exprimat opinia că, dacă excizia totală a CDG este potențial asociată cu sângerări necontrolate sau leziuni ale organelor adiacente, atunci este mai recomandabil să se efectueze fenestrarea formațiunii chistice [11]. Lin P.H. și coaut. (2022) au descris excizia laparoscopică a CDG prolabat în cavitatea abdominală și cred că această metodă creează o mai bună vizualizare a formațiunii chistice și a organelor adiacente și, de asemenea, facilitează disecția în comparație cu abordul transvaginal [12]. Recidivele după tratamentul chirurgical al CDG sunt destul de rare și variază de la 3,4% la 6,5% din cazuri [2, 6].

La examenul histopatologic al CDG, peretele interior al chistului este căptușit cu epiteliu cuboidal sau columnar, celule fără vilozități și neproducătoare de mucină [3, 5, 9-11]. În pofida naturii benigne a CDG, există publicații sporadice în literatura anglo-saxonă despre transformarea lor malignă [13].

Concluzii.

CDG sunt o patologie rară și sunt în mare parte asimptomatice. CDG sunt localizate în majoritatea cazurilor pe peretele vaginal anterolateral. Pentru a clarifica natura patologiei și caracteristicile relației cu organele adiacente, este recomandabil să se includă metode de vizualizare în algoritmul de diagnostic. Accesul transvaginal ar trebui considerat ca fiind principalul pentru chisturile mici.

Bibliografie.

1. Aldrich E.R., Pauls R.N. *Benign cysts of the vulva and vagina: A comprehensive review for the gynecologic surgeon*. Obstet Gynecol Surv. 2021;76(2):101-107.
2. Cope A.G., Laughlin-Tommaso S.K., Famuyide A.O., Gebhart J.B., Hopkins M.R., Breitkopf D.M. *Clinical manifestations and outcomes in surgically managed Gartner duct cysts*. J Minim Invasive Gynecol. 2017;24(3):473-477.
3. Davidson E.R.W., Barber M.D. *A Gartner duct cyst masquerading as anterior vaginal prolapse*. Obstet Gynecol. 2017;130(5):1039-1041.
4. De Bortoli J., Chowdary P., Nikpoor P., Readman E. *Clinical approach to vulvovaginal cysts and abscesses, a review*. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2018;58(4):388-396.
5. Gupta A., Acharya N., Pajai S., Mishra P., Joshi J.S. *Unveiling the enigma: A rare case of a massive Gartner's cyst inducing acute urinary retention*. Cureus. 2024;16(1):e52476.
6. Niu S., Didde R.D., Schuchmann J.K., Zoorob D. *Gartner's duct cysts: a review of surgical management and a new technique using fluorescein dye*. Int Urogynecol J. 2020;31(1):55-61.
7. Quinto L., Huff C.W., Page-Ramsey S.M. *Acute pelvic pain due to spontaneous hemorrhage of a Gartner duct cyst*. Obstet Gynecol. 2022;140(3):387-390.
8. Mikos T., Finitis S., Gereade A., Grimbizis G.F. *Vaginal excision of a large Gartner duct cyst*. J Minim Invasive Gynecol. 2018;25(7):1132-1133.
9. Memon S.I., Acharya N. *A rare case of posterior vaginal wall Gartner's duct cyst mimicking as genital prolapse*. Cureus. 2022;14(11):e31507.
10. Thapa B.D., Regmi M.C. *Gartner's duct cyst of the vagina: A case report*. JNMA J Nepal Med Assoc. 2020;58(227):505-507.
11. Genovese F., Distefano R.E.C., Piana M., Palumbo M. *Large Gartner cyst of the posterior vaginal fornix*. BMJ Case Rep. 2022;15(7):e249458.
12. Lin P.H., Liu K.H., Lo L.M. *Laparoscopic excision of a large Gartner's duct cyst*. J Minim Invasive Gynecol. 2022;29(12):1285-1286.
13. Bats A.S., Metzger U., Le Frere-Belda M.A., Brisa M., Lecuru F. *Malignant transformation of Gartner cyst*. Int J Gynecol Cancer. 2009;19(9):1655-7.

VARIA



Spania

Trikaxon

Ceftriaxonum & Solvent

**Antibiotic din clasă cefalosporinelor
de generația III**



- Inclus în protocoalele clinice naționale.
- Activitate bacterică împotriva majorității germenilor gram-pozitiv și gram-negativ.
- 83% de bacterii sunt distruse după a treia zi de tratament.
- Eficacitate clinică dovedită în majoritatea infecțiilor.
- Cel mai mare timp de înjumătățire.



Sirop

HO

Hedera Helix 37 mg/5 ml



Expectorant



Mucolitic



Bronholic moderat

EFFECTIV ÎN TOATE TIPURILE DE TUSE!
PENTRU TOATE VÂRSTELE: COPII ȘI ADULȚI!



Italia

ansimar
DOXOFYLLINE

ansimar DOXOFYLLINE este un bronhodilatator de nouă generație cu un profil de siguranță îmbunătățit!



Doze și mod de administrare:

Adulți: un comprimat de 2-3 ori în zi.

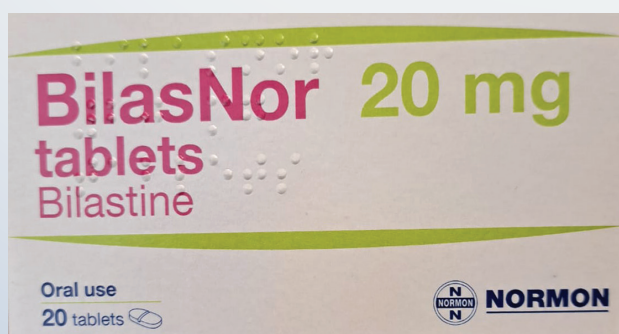
- Efect bronhodilatator
- Efect antiinflamator
- Astm bronșic
- Pentru tratamentul BPOC
- Efect antitusiv
- Efect inhibitor de histamină
- Boala pulmonară asociată cu bronhospasm



Spania

BilasNor 20mg
Bilastine

**Rinoconjunctivită acută și cronică.
Urticaria acută și cronică.**



- O singură pastilă
- O dată pe zi
- Acțiune rapidă
- Acțiune 24h
- Nu provoacă somnolență
- Nu reduce concentrația
- Îmbunătățește calitatea vieții

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 34,75
Tiraj 125 ex.

Tipografia "Căpățina Print" S.R.L
str. Columna, 170