

**UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

**FACULTATEA DE REZIDENȚIAT  
CATEDRA DE PNEUMOFTIZIOLOGIE**

**Evelina LESNIC**

**Alina MALIC**

**TUBERCULOZA  
NOȚIUNI INTRODUCTIVE**

*Recomandare metodică pentru lucrări practice,  
seminare și lucru individual*

**CHIȘINĂU**

**2022**

**0**

**UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

**FACULTATEA DE REZIDENȚIAT  
CATEDRA DE PNEUMOFTIZIOLOGIE**

**Evelina LESNIC**

**Alina MALIC**

**TUBERCULOZA  
NOȚIUNI INTRODUCATIVE**

*Recomandare metodică pentru lucrări practice,  
seminare și lucru individual*

**CHIȘINĂU  
Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*  
2022**

CZU: 616.24-002.5(07)

L 52

Aprobat la ședința Consiliului de Management  
al Calității USMF „Nicolae Testemițanu”,  
proces-verbal nr.5 din 05.07.2021

**Autori:**

*Evelina Lesnic*, doctor în științe medicale, conferențiar universitar,

*Alina Malic*, doctor în științe medicale, asistent universitar.

**Recenzenți:**

*Aurelia Ustian*, doctor în științe medicale, profesor consultant,

*Valeriu Djugostran*, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător.

**În redacția autorului.**

**Machetare computerizată:** *Caprari Feodosia*

**DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA**

**Lesnic, Evelina.**

Tuberculoza noțiuni introductive: Recomandare metodică pentru lucrări practice, seminare și lucru individual / Evelina Lesnic, Alina Malic; Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Facultatea de Rezidențiat, Catedra de Pneumoftiziologie. – Chișinău: CEP *Medicina*, 2022. – 69 p.: fig., tab.

Referințe bibliogr.: p. 68-69 (24 tit.). – În red. aut. – 80 ex.

ISBN 978-9975-82-251-0.

616.24-002.5(07)

L 52

ISBN 978-9975-82-251-0

© CEP *Medicina*, 2022

© Evelina Lesnic, Alina Malic, 2022

## CUPRINS

Nota introductivă .....	4
Lista de abrevieri .....	5
<b>INTRODUCERE</b> .....	6
Analiza de context .....	6
Material și metodologie de predare .....	7
<b>CAPITOLUL 1</b>	
Istoricul tuberculozei .....	10
Baza de organizare a supravegherii epidemiologice a tuberculozei la etapa actuală .....	15
Sinteza informației din capitolul 1 .....	19
<b>CAPITOLUL 2</b>	
Situația epidemiologică a tuberculozei în Republica Moldova și la nivel mondial .....	20
Sinteza informației din capitolul 2 .....	27
<b>CAPITOLUL 3</b>	
Etiologia tuberculozei .....	29
Rezistența la agenți fizici și chimici .....	32
Sinteza informației din capitolul 3 .....	32
<b>CAPITOLUL 4</b>	
Căile și sursele de transmitere a infecției cu <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	34
Populația receptivă și grupurile cu risc sporit .....	37
Sinteza informației din capitolul 4 .....	44
<b>CAPITOLUL 5</b>	
Răspunsul imun și patogenia infecției tuberculoase .....	46
Sinteza informației din capitolul 5 .....	51
<b>TESTE PENTRU AUTOEVALUAREA CUNOȘTINȚELOR</b> .....	53
<b>LUCRARE PRACTICĂ</b> .....	61
<b>STUDII DE CAZURI CLINICE</b> .....	64
<b>REFERINȚE BIBLIOGRAFIE</b> .....	68

## **Nota introductivă**

Recomandarea metodică pentru lucrări practice, seminare și lucru individual a fost realizată conform regulamentului actual cu privire la publicațiile metodico-științifice elaborate în cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Această lucrare are drept scop prezentarea informației utilizate în procesul de predare-învățare-evaluare descris în curriculumul disciplinei de pneumoftiziologie și indică modul de transfer al cunoștințelor prin aplicarea procedeele stabilite în programul analitic al disciplinei.

Lucrarea metodică se adresează studenților care urmează studiile universitare în cadrul specialității de pneumoftiziologie. Tematica propusă reprezintă noțiunile introductive în specialitate, stabilite în contextul recomandărilor naționale și internaționale. Lucrarea cuprinde noțiuni fundamentale despre tuberculoză, indicatorii epidemiologici la nivel național și internațional, noțiuni de etiologie a infecției tuberculoase, particularitățile de transmitere, patogenie și ciclul infecției tuberculoase la om. Conținutul lucrării corespunde curriculumului disciplinei și reflectă cunoștințele teoretice și practice pe care trebuie să le posede studenții, ce au realizat studiile universitare în specialitatea de pneumoftiziologie.

Ca suport teoretic pentru elaborarea acestui îndrumar metodologic au fost selectate standardele naționale, recomandările internaționale și sursele științifico-metodologice ale savanților de peste hotare și celor cunoscuți în Republica Moldova cu renume internațional. În acest îndrumar au fost utilizate diverse metode și procedee didactice, care sunt integrate în procesul academic al disciplinei.

Capacitățile profesionale achiziționate în rezultatul studiului vor include competențe epistemologice, de investigare, comunicative și meta-cognitive. Compartimentele obligatorii incluse în această recomandare metodică sunt: pagina editorială, pagina de indicare a etapelor de aprobare, nota introductivă, tema, scopul și obiectivele, materialul informativ și metodologia de învățare în corespundere cu curriculumul disciplinei, testele de autoevaluare și referințele bibliografice.

## **Lista de abrevieri**

<b>AMP</b>	– Asistență Medicală Primară
<b>BAAR</b>	– Bacil Acido-Alcool-Resistent
<b>BACTEC</b>	– Mediu de cultură lichid
<b>DOT</b>	– Tratament direct observat
<b>DOTS</b>	– Directly Observed Treatment Short Course
<b>DOTS Plus</b>	– Strategia OMS pentru controlul tuberculozei multirezistente
<b>E</b>	– Etambutol
<b>H</b>	– Isoniazida
<b>HIV</b>	– Virusul imunodeficienței umane
<b>IFP</b>	– Institutul de Ftiziopneumologie
<b>LJ</b>	– Lowenstein-Jensen
<b>MBT</b>	– Mycobacterium tuberculosis
<b>MDR - TB</b>	– Tuberculoza multidrorezistentă
<b>MS</b>	– Ministerul Sănătății
<b>OMS</b>	– Organizația Mondială a Sănătății
<b>PNCT</b>	– Programul Național de Control al Tuberculozei
<b>R</b>	– Rifampicina
<b>S</b>	– Streptomicina
<b>SIDA</b>	– Sindromul Imunodeficienței dobândite
<b>TB</b>	– Tuberculoza
<b>TSM</b>	– Testul de sensibilitate la medicamente
<b>XDR TB</b>	– Tuberculoza cu rezistență medicamentoasă extinsă
<b>Z</b>	– Pirazinamida

## INTRODUCERE

### **Analiza de context**

Recomandarea metodică pentru lucrări practice, seminare și lucru individual a fost realizată conform regulamentului actualizat cu privire la publicațiile metodic-științifice elaborate în cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Această lucrare are drept scop prezentarea temei conform curriculumului în vigoare la disciplina pneumoftiziologie, regulile și cerințele de învățare cu evidențierea aplicabilității practice a cunoștințelor furnizate.

Denumirea temei expuse va fi urmată de scopul și obiectivele propuse cu indicarea duratei de activitate. Obiectivele corespund cu cele identificate în curriculumul disciplinei pneumoftiziologie. Acestea sunt incluse în materialele și metodele necesare pentru realizarea lucrării practice. Pentru autoevaluarea studentului au fost expuse întrebările și subiectele, care necesită a fi abordate pentru pregătirea individuală în baza informației prezentate. În mod obligatoriu sunt incluse sursele științifice pentru pregătirea independentă cu indicarea numărului sursei din compartimentul referințelor bibliografice.

**Tema 1.** Istoricul tuberculozei. Indicatorii epidemiologici ai tuberculozei în Republica Moldova și la nivel mondial. Etiologia tuberculozei. Căile de transmitere și sursele infecției tuberculoase. Patogenia infecției tuberculoase.

**Scopul:** Crearea competențelor specifice în domeniul istoricului, etiologiei și patogeniei tuberculozei.

#### **Obiective:**

1. Definirea tuberculozei, prezentarea savanților care au contribuit la dezvoltarea specialității.
2. Cunoașterea și aplicarea indicatorilor epidemiologici pentru caracterizarea situației endemiei tuberculoase în Republica Moldova și la nivel mondial.

3. Cunoașterea etiologiei tuberculozei, a particularităților agentului patogen, a căilor de transmitere a infecției tuberculoase și sursele de infecție.
4. Cunoașterea caracteristicilor generale ale infecției tuberculoase și diferențierea ei de tuberculoza activă.
5. Enumerarea factorilor de risc de îmbolnăvire și identificarea grupurilor cu risc sporit de îmbolnăvire în contextul epidemiologic actual.

Durata de studiu pentru cursul introductiv în tuberculoză constituie o oră academică și activitatea practică asociată se va desfășura pe o durată de cinci ore academice.

### **Material și metodologie de predare**

În cadrul procesului instructiv-metodic au fost utilizate diverse metode și proceduri de învățământ pentru a crește eficacitatea achiziționării cunoștințelor și abilităților practice. Inițierea și fundamentarea cunoștințelor și practicilor se efectuează prin audierea interactivă a cursului introductiv în specialitate. Studentul va frecventa în mod obligatoriu cursul cu o durată de două ore academice. Procesul academic continuă în sala de lucrări practice. Prezența studentului la lucrările practice este obligatorie. Absența studentului la lucrările practice implică neadmiterea acestuia la colocviul diferențiat. Activitatea auditorială a studentului în sala de lucrări practice implică participarea interactivă la lecția de expunere sumativă a temei abordate pe durata prelegerii, conversația interactivă cu lectorul titular al lucrării practice (asistent universitar, conferențiar universitar) cu explicarea, descrierea, demonstrarea și ilustrarea informației.

Metodele de instruire au inclus principalele metodologii contemporane specifice interferenței dintre domeniul de medicină și pedagogie recomandate de modulul „Psihopedagogie pentru cadrele didactice” elaborat de catedra de Management și Psihologie. O atenție deosebită a fost acordată aplicării metodei de învățare bazată pe problemă (PBL) și aplicării



metodei raționamentului bazat pe cazul clinic (CBCR). Studiul de caz a fost folosit pentru dezvoltarea gândirii clinice a persoanelor instruite ca un instrument didactic fundamental în educația medicală. Abordarea strategică a predării, achiziționării cunoștințelor și evaluării a fost luată în considerație prin utilizarea celor mai noi platforme electronice: Google Meet, Zoom și Moodle.

Evaluarea formativă este efectuată sistematic în timpul lucrării practice. Aceasta implică diferite metode: orale, scrise, teste, situații clinice cu prezență fizică sau la distanță (on-line). La orele practice, studentul este evaluat în baza unei lucrări de control, activității la patul pacientului, a cunoștințelor practice și a rezolvării situațiilor clinice.

Următoarele întrebări abordate în aceste recomandări metodice sunt incluse și în testul de evaluare finală, și la colocviul diferențiat:

1. Scurt istoric al tuberculozei. Savanții care au contribuit la dezvoltarea specialității. Lupta contra tuberculozei în contextul epidemiologic actual.
2. Epidemiologia tuberculozei. Indicatorii epidemiometrici ai situației epidemiologice la nivel mondial și în Republica Moldova.
3. Etiologia tuberculozei. Genul *Mycobacterium*. Clasificarea agentului etiologic. Structura biochimică a agentului etiologic. Morfologia microscopică. Caracteristica dezvoltării pe medii de cultură. Rezistența naturală față de agenții fizici și chimici.
4. Transmiterea infecției tuberculoase. Sursele de infecție tuberculoasă. Căile de transmitere ale infecției în organismul uman.
5. Patogenia tuberculozei. Etapele infecției tuberculoase. Morfopatologia infecției tuberculoase.
6. Reacția organismului față de infecția tuberculoasă. Tuberculoza experimentală. Fenomenul Koch. Mecanismul răspunsului imun al organismului contra infecției tuberculoase. Reacția organismului la tuberculină. Răspunsul imun împotriva infecției tuberculoase. Particularitățile hipersensibilității întârziate.

7. Evoluția infecției tuberculoase. Rolul terenului și al factorilor de mediu în evoluția infecției tuberculoase. Ciclul infecției tuberculoase la om. Particularitățile de diferențiere ale infecției tuberculoase de boală.

Autoevaluarea studentului constă în răspunsurile la întrebările care necesită a fi abordate pentru pregătirea individuală în baza informației expuse. O componentă importantă a autoevaluării studentului prevede parcurgerea și rezolvarea testelor și a situațiilor clinice atașate lucrării.

## **CAPITOLUL 1**

### **Istoricul tuberculozei**

Scopul lucrării practice și a seminarului la nivel de cunoaștere a constat în crearea competențelor specifice în domeniul istoricului tuberculozei și a specialității Ftiziopneumologie, cunoașterea savanților care au contribuit în lupta împotriva tuberculozei și a politicilor internaționale și naționale implementate în domeniul tuberculozei.

Obiectivele au constituit:

- Analiza istoricului tuberculozei și demonstrarea cunoștințelor în acest domeniu.
- Examinarea istoricului de dezvoltare a specialității Ftiziopneumologie și evaluarea importanței savanților în dezvoltarea specialității.
- Studiul politicilor internaționale și naționale implementate în controlul tuberculozei.

Tipul de activitate este teoretică și presupune studiul informației prezentate și a documentelor privind intervențiile legislative în domeniul tuberculozei.

Durata de studiu pentru cursul introductiv în tuberculoză constituie o oră academică și activitatea practică asociată se va desfășura pe o durată de cinci ore academice.

Tuberculoza este o boală infecto-contagioasă cauzată de complexul *Mycobacterium tuberculosis*, care include speciile *Mycobacterium tuberculosis hominis*, *Mycobacterium tuberculosis africanum*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium microtti*. Tuberculoza poate afecta orice organ sau parte a corpului, însă cel mai frecvent plămâni.

Tuberculoza este o boală a comunității umane cunoscută mai mult de 100.000 de ani. Au fost identificate vestigii arheologice din epoca antică cu leziuni ale coloanei vertebrale (*morb Pott*) și caverne pulmonare. O fosilă de 500.000 de ani a unui *Homo erectus* descoperită în Turcia a fost identificată cu tuberculoză a oaselor. Prima denumire a bolii a fost dată de Hypocrates, numind-o „phthisis” și a fost descrisă ca o consumare

severă cu sfârșit letal. În Vechiul Testament a fost descrisă o epidemie de boală consumptivă „schachepheth” fiind atribuită tuberculozei. Aristotel (384-322 î.Hr.) a descris scrofuloderma, fiind o tuberculoză a ganglionilor limfatici cervicali cu fistulizare cutanată. În epoca medievală, regii englezi vindecau bolnavii de scrofulodermie (tuberculoza ganglionilor limfatici cervicali) fistualizată prin „atingerea regală”. Definiția actuală a tuberculozei este atribuită lui Johann Schonlein (în 1834), datorită multiplilor tuberculi pe care le-a găsit în plămâni bolnavilor decedați.

Revoluția industrială de la sfârșitul secolului al XVII-lea și primele decenii ale secolului al XVIII-lea a arătat amploarea epidemiei tuberculozei în Europa de Vest. Aceasta a fost denumită „ciuma albă”, deoarece era asociată supraaglomerării urbane și condițiilor igienico-sanitare precare. Tuberculoza a fost cunoscută și ca o boală romantică. Pictorii imortalizau bolnavii de tuberculoză într-o agonie lentă care ducea la o moarte inevitabilă. Tuberculoza a fost atât de mult romantizată în secolul al XVIII-lea, încât Alexandre Dumas fiul scria: „Era moda să suferi de plămâni; toată lumea era consumptivă, mai ales poeții, era un lucru normal, bun, să scuipi sânge după orice emoție, cât și de senzațional să mori înainte de a împlini 30 de ani”. Istoria demonstrează că tuberculoza nu alege și că s-au îmbolnăvit mii de personalități: regi și politicieni – cardinalul Richelieu (1585-1642), Mohammed Ali Jinnah (1876-1948), Nelson Mandela (1918-2013); scriitori - Alexandr Pope (1688-1744), Johann Wolfgang von Goethe (1749-1832), Friedrich Schiller (1759-1805), Emily Bronte (1818-1848), Fyodor Dostoevski (1821-1881), Anton Cekhov (1860-1904), David Lawrence (1885-1930), George Orwell (1903-1950), Iulia Hasdeu (1869-1888), Honore de Balzac (1799-1850); muzicieni: Luigi Boccherini (1743-1805), Nicolo Paganini (1782-1840), Igor Stravinsky (1882-1971), Frederic Chopin (1810-1849); oameni de știință: Alexander Graham Bell (1847-1922), Dmitri Mendeleev (1834-1907) și alții.

Tuberculoza a fost immortalizată de Sandro Botticelli în pictura „Nașterea lui Venus”, realizată în anul 1484, drept model servindu-i frumoasa Simonetta Vespucci, marea lui iubire platonică, ce a murit de tuberculoză la vârsta de 20 de ani.

### **Savanții care au contribuit la dezvoltarea specialității**

Primele descrieri au aparținut lui Hipocrate (460 î.Hr.), care a presupus că este o boală genetic transmisibilă și a denumit-o „phthisis”, în greacă „emaciere”. Soranus (sec. 2 î.Hr.) a descris tabloul clinic al fiziei. Girolamo Francastoro (1478-1553) a stabilit caracterul contagios al bolii. Andreas Vesalius (sec. XVI) a identificat cavități în plămâni afectate de tuberculoză. Silvius de la Boë de Amsterdam (1617–1655), cunoscut cu prenumele Sylvius, a descris simptomatologia și nodulii mici observați la disecțiile cadavrelor, numindu-le tuberculi. În secolul al XVII-lea a început notificarea/înregistrarea cazurilor de tuberculoză. Percival Pott (1714-1788) a descris în 1762 tuberculoza coloanei vertebrale, boală care îi poartă numele. Antonio Cocchi (1695-1758) a prezentat procedura de tratament a bolnavilor de tuberculoză în camere mari, ventilate cu expunere la razele solare. René Théophile Hyacinthe Laenec (1781–1826) a definit simptomatologia clinică a bolnavilor de tuberculoză în dependență de formele anatomice ale bolii și sonoritatea percepută la auscultația plămânilor cu ajutorul stetoscopului inventat. Laenec a murit de tuberculoză pulmonară și tuberculoza pielii prin inoculare directă de la cadavrele autopsiate. Thomas Willis (1621-1675) a descris tuberculoza miliară. Karl Ernst Ranke (1870-1926) a diferențiat evoluția infecției tuberculoase și a definit complexul Ranke. Jean-Antoine Villemin (1827-1892) a demonstrat experimental, prin inocularea iepurilor cu produse obținute de la bolnavii de tuberculoză, că tuberculoza este o boală infecțioasă și transmisibilă. Lui Johann Schonlein (1793-1864) se atribuie denumirea bolii – tuberculoza în 1839, care a argumentat-o prin multipli tuberculi găsiți în plămâni bolnavilor de tuberculoză.

Rudolf Virchow (1821-1902) a descris aspectul microscopic al inflamației tuberculoase și componentele celulare ale granulomului tuberculos. Pe 24 martie 1882, Robert Koch a comunicat Societății de Fiziologie din Berlin descoperirea agentului etiologic, pe care l-a descris ca bacili de culoare roz la colorarea cu alcool și albastru de metilen, aglomerați în grupuri, localizați intra- sau extracelular. Robert Koch i-a numit *Tuberklevirus*, iar în 1883 a fost redenumit în *Mycobacterium tuberculosis*. Începând cu 1912, micobacteria tuberculozei poartă numele de bacilul Koch. Ziua mondială de luptă contra tuberculozei a fost stabilită pe 24 martie la propunerea Uniunii Internaționale de Luptă împotriva Tuberculozei în 1999 și se celebrează începând cu 2003.

Examenul microscopic al specimenelor recoltate de la bolnavii de tuberculoză utilizează actualmente colorația Ziehl-Neelson, care a fost inventată de Franz Ziehl (1859-1926) și anatomopatologul Friedrich Neelsen (1854-1898). Este o colorație care identifică organismele acido-alcoolo-rezistente și utilizează fucsina funicata (carbol fucsina), hidroxidul de potasiu (KOH), alcoolul și albastrul de metilen. Crearea mediilor de cultură pentru creșterea micobacteriilor a fost o inovație a lui R. Koch. Metoda descrisă de Robert Koch a constat în modificarea procedurii descrisă de Tyndall prin solidificarea serului de vacă sau oaie prin încălziri repetate până la 58°C în tuburi pentru obținerea unei suprafețe cât mai mari de inoculare a specimenelor. Robert Koch a formulat 3 postulate, conform cărora poate fi stabilit diagnosticul de tuberculoză:

1. Agentul etiologic să fie identificat în țesutul afectat sau normal;
2. Agentul etiologic să fie izolat prin cultivare pe medii de cultură;
3. Inocularea specimenelor recoltate de la bolnav (spută, puroi, țesut infectat) la animale (cobai, iepuri și pisici) produce aceleași tipuri de leziuni ca la pacient, iar decesul animalului survine în 8 săptămâni.

În 1890, R. Koch a extras tuberculina din cultura micobacteriană. Injecționând subcutanat cobailor o doză de bacili virulenți, a constatat dezvoltarea unui nodul subcutanat, care în două săptămâni a evoluat spre ulcerare și eliminare de mase cazeoase. După o nouă inoculare realizată peste mai mult de 8 săptămâni, răspunsul a fost mai redus și era atribuite

reacției imune de IV, definită hipersensibilitate întârziată. Acest fenomen a fost descris de Koch în 1891 și a fost denumit fenomenul Koch. Pentru descoperirile sale Robert Koch a obținut premiul Nobel în 1905.

Extragerea cantităților mari de tuberculină de către Leon Charles Albert Calmette (1863-1933) din culturile micobacteriene a inițiat era tratamentului tuberculozei prin tuberculinizare care, la rândul său, a eșuat. Totuși, injectarea tuberculinei unui număr mare de persoane a permis identificarea „reactanților”, adică a persoanelor care reacționau pozitiv. În 1907, Clemens von Pirquet (1874 - 1929) a extras tuberculina purificată și a definit tipurile de reacții ale pielii scarificate (zgâriate) după aplicarea soluției de tuberculină. Descrierea reacției cutanate la introducerea intradermică a tuberculinei îi aparține lui Charles Mantoux (1877-1947) realizată în 1910. Albert Calmette (1863-1933) împreună cu Camille Guérin (1872-1961) au cultivat mai mult de 200 de ori, în perioada dintre 1908 și 1921, o tulpină particulară a *Mycobacterium bovis*. Datorită unui număr atât de mare de cultivări repetate, tulpina obținută și-a pierdut virulența, dar și-a menținut imunogenicitatea, obținându-se vaccinul BCG (bacil Calmette Guérin). Astfel a debutat era vaccinării cu vaccinul BCG, care a redus considerabil prevalența tuberculozei la nivel mondial.

În 1895, Wilhelm Conrad Roentgen (1845-1923) a descoperit radiațiile X și a realizat primele radiografii ale cutiei toracice la bolnavii de tuberculoză. În 1901, a primit premiul Nobel pentru fizică.

Până la era antibioterapiei antituberculoase tratamentul tuberculozei se efectua prin odihnă, alimentație, cura sanatorială și tehnici chirurgicale de colaps pulmonar (pneumotoraxul artificial, toracoplastia și rezecția pulmonară). În 1943, Albert Schatz a descoperit streptomicina sub tutela științific al lui Selman Waksman și acțiunea sa antimicobacteriană. Premiul Nobel i-a fost oferit lui Selman Waksman în 1952. Totuși, în scurt timp după inițierea tratamentului tuberculozei cu streptomycină, a fost demonstrată dezvoltarea rapidă a rezistenței medicamentoase și eșecul terapeutic. A urmat descoperirea acidului paraaminosalicilic (PAS) în 1952. În continuare au fost utilizate scheme terapeutice, care au asociat

streptomicina și PAS. Pirazinamida a fost descoperită de McKenzie în 1949, iar activitatea bactericidă a fost demonstrată de Kushner. Izo-niazida a fost sintetizată în laboratoarele Hoffman-LaRoche și Institutul Squib pentru Cercetări Medicale Bayer. În 1952, a fost utilizat în tratamentul tuberculozei sub denumirea de Tubazid. Etambutolul a fost sintetizat de Laboratoarele Laderle. Rifampicina a fost ultimul medicament de primă linie care a fost identificat cu proprietăți antimicobacterine în 1972 și utilizat până în prezent în tratamentul antituberculos. Deși au trecut mai mult de 70 de ani de la descoperirea primului preparat cu acțiuni antimicobacteriene, arsenalul terapeutic nu s-a îmbogățit și constituie actualmente o provocare pentru cercetătorii științifici.

### **Baza de organizare a supravegherii epidemiologice a tuberculozei la etapa actuală**

Tuberculoza afectează populația vulnerabilă, cu o situație economică precară, care face parte din grupurile epidemiologice cu risc crescut de îmbolnăvire. În 1993, Organizația Mondială a Sănătății a declarat tuberculoza o urgență globală. În 2000, Republica Moldova a aprobat Programul Național de Control și Profilaxie a Tuberculozei, datorită căruia a fost inițiată implementarea strategiei DOTS (Directly Observed Treatment Short Course Chemotherapy), recomandată de OMS printr-un proiect pilot care a cuprins municipiul Chișinău, urmând să fie extinsă la scară națională în 2005. La etapa actuală, acțiunile orientate spre reducerea morbidității tuberculozei în Republica Moldova sunt stabilite în cadrul Programului Național de Control al Tuberculozei (PNCT) pentru anii 2016 – 2020 (Hotărârea Guvernului nr. 1160 din 20 octombrie 2016), elaborat în conformitate cu prevederile Legii ocrotirii sănătății nr. 411-XIII din 28 martie 1995, Legii nr. 10-XVI din 3 februarie 2009 privind supravegherea de stat a sănătății publice, Legii nr. 153-XVI din 4 iulie 2008 cu privire la controlul și profilaxia tuberculozei și Strategiei „End TB” pentru anii 2015-2035, recomandată de Organizația Mondială a Sănătății.



Obiectivele PNCT 2016-2020 au constat în:

1. Asigurarea accesului universal la diagnosticul precoce al tuturor formelor de tuberculoză, cu depistarea către finele anului 2020 a cel puțin 85% din numărul total estimat de cazuri cu tuberculoză rezistentă la rifampicină sau tuberculoza multidrog-rezistentă.
2. Asigurarea accesului universal la tratament prin abordare centrată pe pacient, cu obținerea ratei de succes la cazurile noi de tuberculoză pulmonară bacteriologic confirmate de cel puțin 85% și printre cazurile noi cu tuberculoză rezistentă la rifampicină sau tuberculoza multidrog-rezistentă nu mai mică de 75% către anul 2020.
3. Realizarea activităților sinergice cu alte programe naționale de sănătate și reducerea poverii co-infecției TB/HIV până la 5%.
4. Asigurarea măsurilor de profilaxie a tuberculozei și menținerea unei rate de vaccinare cu BCG la nou-născuți de cel puțin 95%.
5. Consolidarea capacităților sistemului de sănătate cu scopul asigurării controlului eficient al tuberculozei.
6. Dezvoltarea și aplicarea metodelor noi și intervențiilor inovative în domeniul controlului tuberculozei.
7. Consolidarea implicării comunității și a organizațiilor societății civile în controlul tuberculozei prin abordare centrată pe pacient.

Obiectivele *Strategiei End TB*, adoptată de Adunarea Mondială a Sănătății în mai 2014, au reprezentat un model pentru a pune capăt epidemiei tuberculozei. Strategia prevede o lume liberă de tuberculoză cu zero decese, boli și suferință. Scopul Strategiei constă în stoparea răspândirii tuberculozei prin realizarea accesului universal la prevenirea, diagnosticul și tratamentul bolii în toate țările, contribuind la scopul final de a pune capăt epidemiei de tuberculoză.

Țintele Strategiei pentru 2035 urmăresc reducerea ratei deceselor prin tuberculoză cu 95% și a incidenței cu 90% în perioada între 2015 și 2035, cât și asigurarea că nicio familie să nu fie împovărată de cheltuieli catastrofale cauzate de tuberculoză.

Ținta Strategiei pentru 2025 stabilește reducerea cu 75% a ratei deceselor prin tuberculoză în comparație cu valoarea de referință din 2015 și reducerea cu 50% a incidenței al aceluiași an.

Direcțiile strategice au fost stabilite în Strategia *End TB*:

1. Depunerea eforturilor pentru eliminarea tuberculozei prin consolidarea sistemelor de sănătate de a răspunde provocărilor date de tuberculoză și prevenirea tuberculozei rezistente la medicamente;
2. Facilitarea colaborării intersectoriale pentru a aborda factorii sociali și factorii de risc de îmbolnăvire de tuberculoză;
3. Crearea parteneriatelor naționale, regionale și internaționale cu părțile interesate, inclusiv cu societatea civilă și comunitățile locale;
4. Colaborarea pentru dezvoltarea și utilizarea metodelor noi de diagnostic, tratament și prevenție primară și secundară;
5. Promovarea utilizării raționale a resurselor existente, identificarea lacunelor și mobilizarea resurselor suplimentare, capabile să asigure sustenabilitatea acțiunilor promovate;
6. Promovarea eticii cu referire la tuberculoză, drepturile omului și echității sociale, care să fie încorporate în toate intervențiile strategice.

Strategia se bazează pe trei piloni:

1. Îngrijiri centrate pe pacient și prevenție;
2. Sistem de politici îndrăznețe și de asistență integrată;
3. Intensificarea cercetării și inovării în domeniul tuberculozei.

Pentru fiecare pilon au fost desemnate intervențiile:

### **1. Îngrijire integrată, centrată pe pacient și prevenire:**

- A. *Screening*-ul sistematic al persoanelor contacte și al grupurilor cu risc sporit de îmbolnăvire;
- B. Diagnosticul precoce al tuturor formelor de tuberculoză și asigurarea accesului universal la metodele de testare a sensibilității la medicamentele antituberculoase, inclusiv utilizarea testelor rapide de diagnostic molecular-genetic;

- C. Asigurarea accesului echitabil la tratament de calitate și continuu al tuturor persoanelor cu tuberculoză, inclusiv cu tuberculoză rezistentă la medicamente și suportul pacienților pentru a facilita aderența la tratament;
- D. Promovarea activităților de colaborare a serviciilor de tuberculoză și a infecției HIV, precum și managementul comorbidităților;
- E. Managementul infecției tuberculoase latente, tratamentul chemopreventiv al persoanelor din grupurile cu risc sporit de îmbolnăvire, precum și vaccinarea BCG.

## **2. Politici îndrăznețe și sisteme de asistență integrată:**

- A. Angajamentul politic cu resurse adecvat alocate, inclusiv implementarea politicii în sănătate cu acoperire universală;
- B. Consolidarea sistemelor de sănătate prin mecanisme de finanțare adecvat aliniată pentru provocările date de tuberculoză și prin resursele umane;
- C. Reglementarea metodelor de supraveghere a cazului de tuberculoză, a procedurilor înregistrării, utilizării raționale și calitative a medicamentelor și a procedurilor de farmacovigilență;
- D. Controlul infecției nozocomiale, inclusiv consolidarea măsurilor administrative de reglementare, măsurilor inginerești, protecție personală în toate instituțiile de îngrijire medicală;
- E. Crearea sistemelor comunitare și angajamentul societății civile în controlul tuberculozei;
- F. Promovarea protecției sociale, reducerea sărăciei și acțiunilor care vizează determinanții tuberculozei, cum ar fi migrația și instituțiile penitenciare;

## **3. Cercetare și inovare intensificate**

- A. Identificarea, dezvoltarea și asimilarea rapidă a noilor metode, intervenții și strategii;
- B. Cercetarea pentru optimizarea implementării, evaluarea impactului, precum și promovarea inovațiilor în domeniul tuberculozei.

## Sinteza informației din capitolul 1

- Tuberculoza este o boală infecto-contagioasă cunoscută din antichitate.
- Hipocrate a descris boala ca o consumpție severă cu sfârșit letal, denumind-o „phthisis”.
- Pe 24 martie 1882, Robert Koch a comunicat Societății de Fiziologie din Berlin descoperirea agentului etiologic, denumindu-l *tuberklevirus*, iar în 1911 a primit premiul Nobel.
- Tuberculoza a fost declarată urgență globală în 1993, iar prima strategie recomandată de OMS în controlul tuberculozei denumită DOTS (*Directly Observed Treatment Short Course Chemotherapy*) a fost implementată în Republica Moldova în 2001.
- Strategia actuală în controlul tuberculozei este denumită Strategia *End TB* și vizează reducerea ratei deceselor provocate de tuberculoză cu 95% și a incidenței bolii cu 90%, în perioada între 2015 și 2035, precum și asigurarea că nicio familie să nu fie împovărată de cheltuieli catastrofale provocate de tuberculoză.
- Era antibioterapiei antituberculoase a fost inițiată de descoperirea proprietăților antimicobacteriene a streptomicinei, însă care a dat eșec terapeutic după 6 luni de tratament. În consecință, schemele combinate cu alte medicamente antituberculoase de prima linie au fost stabilite, valabile până la momentul actual.

## **CAPITOLUL 2**

### **Situația epidemiologică a tuberculozei în Republica Moldova și la nivel mondial**

#### **Noțiuni de epidemiologie și date statistice**

Scopul lucrării practice și seminarului a constat în crearea competențelor specifice în domeniul indicatorilor epidemiologici ai tuberculozei la nivel global și național cu identificarea cauzelor agravării situației epidemiologice.

La nivel de aplicare scopul lucrării practice și a seminarului la această temă a constat în calcul indicatorilor epidemiologici ai tuberculozei și identificarea factorilor de risc.

Obiectivele au constituit:

- Analiza și interpretarea indicatorilor epidemiologici ai tuberculozei înregistrați la nivel mondial și național.
- Studiul metodelor de calcul al indicatorilor epidemiologici.
- Identificarea cauzelor care au determinat evoluția situației epidemiologice.

Tipul de activitate practică este bazată pe calculul indicatorilor epidemiologici ai tuberculozei.

Durata de studiu pentru cursul introductiv în tuberculoză constituie o oră academică și activitatea practică asociată se va desfășura pe o durată de cinci ore academice.

Controlul tuberculozei reprezintă o problemă de sănătate publică. Principalii indicatori epidemiologici ce permit evaluarea, compararea și inițierea măsurilor de redresare a pericolului epidemiologic sunt: incidența (raportată la 100.000 de locuitori), prevalența (raportată la 100.000 de locuitori), mortalitatea (raportată la 100.000 de locuitori), incidența cazurilor de tuberculoză cu rezistență la rifampicină sau multidrog-rezistentă (raportată la 100.000 de locuitori), rata succesului terapeutic (%), ponderea pacienților cu tuberculoză testați la marcherii HIV (%), ponderea co-infecției TB/HIV printre cazurile cu tuberculoză.

Pentru indicatorii relațai au fost stabilite următoarele definiții:

- Incidența globală reprezintă numărul total de cazuri noi și recidive de tuberculoză notificate în perioada de referință raportat la 100.000 de locuitori.
- Mortalitatea prin tuberculoză reprezintă numărul total de cazuri decedate pe durata tratamentului antituberculos în perioada de referință raportat la 100.000 de locuitori.
- Prevalența tuberculozei reprezintă numărul total de cazuri de tuberculoză (inclusiv cazuri noi, recidive, cazuri recuperate după pierdere din supraveghere și după eșec terapeutic) notificate în perioada de referință raportat la 100.000 de locuitori.
- Incidența cazurilor noi cu vârstă între 0 și 17 ani 11 luni și 29 zile (raportat la 100.000 de locuitori) reprezintă numărul total de cazuri noi de tuberculoză cu vârstă între 0 și 17 ani 11 luni și 29 zile notificate în perioada de referință raportat la 100.000 de locuitori.
- Incidența cazurilor cu tuberculoză cu rezistență la rifampicină sau multidrog-rezistentă, abreviat TB RR/TB-MDR (%) printre cazurile noi și recidive reprezintă numărul total de cazuri de tuberculoză RR/TB-MDR printre cazurile noi și recidive diagnosticate pe parcursul perioadei de referință raportat la 100.000 de locuitori.
- Ponderea cazurilor cu tuberculoză cu rezistență la rifampicină sau multidrog-rezistentă, abreviat TB RR/TB-MDR (%) printre cazurile cu tratament repetat, reprezintă numărul total de cazuri de tuberculoză RR/TB-MDR printre cazurile cu microscopie, cultură sau GeneXpert MTB/Rif pozitiv diagnosticate cu TB RR/TB-MDR pe parcursul perioadei de referință raportat la numărul total de cazuri cu tuberculoză cu rezistență la rifampicină sau multidrog-rezistentă înmulțit la 100. Se exprimă în %.
- Rata de succes a tratamentului cazurilor noi cu tuberculoză pulmonară confirmate bacteriologic reprezintă numărul total de cazuri noi cu tuberculoză pulmonară, sensibilă, confirmate bacteriologic la debutul tratamentului, notificați cu 12-15 luni în urmă

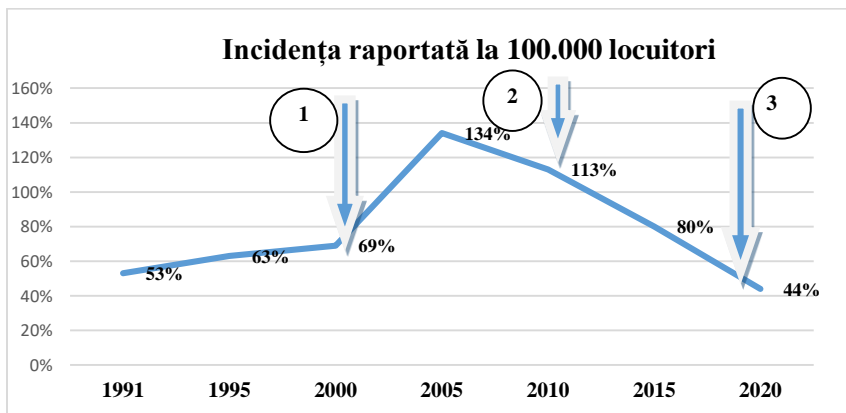
și care au finalizat tratamentul antituberculos cu succes raportat la totalitatea cazurilor care au finalizat tratament înmulțit la 100. Se exprimă în %.

- Rata de succes al tratamentului cazurilor noi cu TB RR/TB-MDR (%) reprezintă numărul total de cazuri cu TB RR/TB-MDR care au inițiat tratamentul pentru tuberculoză rezistentă la medicamente cu 21-24 luni în urmă și l-au finalizat cu succes raportat la numărul total de cazuri care au finalizat tratamentul înmulțit la 100. Se exprimă în %.
- Ponderea pacienților cu tuberculoză testați la marcherii HIV (%) reprezintă numărul total de pacienți cu tuberculoză testați la marcherii HIV și notificați pe parcursul perioadei de referință raportat la numărul total de cazuri înmulțit la 100. Se exprimă în %.
- Ponderea co-infecției TB/HIV printre cazurile de TB (%) reprezintă numărul total de pacienți cu tuberculoză infectați HIV notificați pe parcursul perioadei de referință raportat la numărul total de pacienți cu tuberculoză înmulțit la 100. Se exprimă în %.

### **Evaluarea statistică a procesului epidemic al tuberculozei în Republica Moldova**

Evoluția indicatorilor epidemiologici ai tuberculozei în Republica Moldova reflectă situația socioeconomică a țării. În perioada anilor 1970-1990, calea de depistare prioritară a fost cea activă, prin screening-ul întregii populații adulte în cadrul caravelor radiologice și prin testarea tuberculinică a tuturor copiilor. Aceasta a contribuit la depistarea precoce a formelor limitate de tuberculoză, care a asigurat un control stabil al bolii la nivel național cu o incidență raportată de 39/100.000 de locuitori în 1993. Stabilizarea situației epidemiologice a fost demonstrată și de indicatorul mortalității, care atins cel mai mic nivel în 1990 de 4,6/100.000 de locuitori. Odată cu declanșarea crizei politice și erodarea managementului clasic al Serviciului ftiziopneumologic, s-a produs creșterea rapidă a numărului bolnavilor de tuberculoză, care a atins o valoare de 3-4 ori mai mare în 2005 față de 1990. La recomandarea Organizației Mondiale a Sănătății în Republica Moldova, în 2000, a fost inițiată implementarea

primei strategii mondiale de control al tuberculozei, denumită DOTS (*Directly Observed Treatment Short Course Chemotherapy*). Un accent deosebit a fost pus pe dotarea laboratoarelor micobacteriologice de referință cu utilaj performant și pe calea de depistare pasivă a pacienților simptomatici. În consecință, s-a constatat triplarea indicatorilor epidemiologici cu valoarea maximă stabilită în 2005. Punerea în aplicare la nivel național a strategiei STOP TB, începând cu 2008, a contribuit la stabilizarea situației epidemiologice și regresia indicatorilor. Începând cu 2014 a avut loc implementarea națională a metodei moleculare genetice GeneXpert MTB/Rif în evaluarea suspecților la tuberculoză și identificarea mutației genei *rpoB* responsabilă de rezistența la rifampicină. Ca rezultat, identificarea bolnavilor de tuberculoză rezistentă la medicamente a crescut, iar Republica Moldova a fost plasată în raportul OMS în lista țărilor cu cea mai mare povară a TB-MDR. În 2015, OMS a adoptat Strategia *End TB*, a cărei implementare a fost inițiată în 2016. Evoluția incidenței este reprezentată în *figura 1*.



**Fig. 1.** Incidența tuberculozei în Republica Moldova în perioada 1991-2020 (raportată la 100.000 de locuitori).

**Notă:** 1 – în 2000 a fost implementată Strategiei DOTS, 2 – în 2008 a fost implementată Strategia STOP TB, 3 – în 2016 a fost implementată Strategia *End TB*.



Investigarea pacienților cu tuberculoză prin metodele microbiologice moderne, tratamentul adecvat și direct observat, introducerea preparatelor noi în schemele de tratament ale tuberculozei rezistente la medicamente, a determinat reducerea importantă a indicatorilor epidemiologici în perioada 2010-2020.

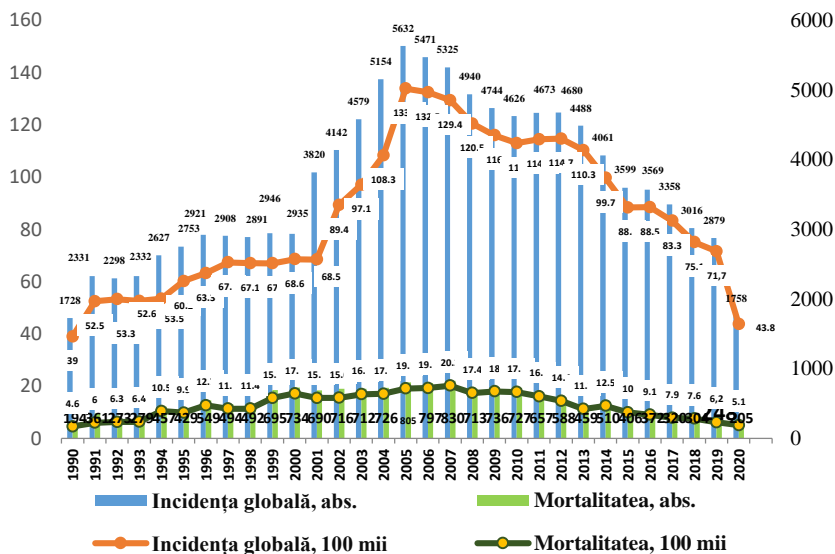
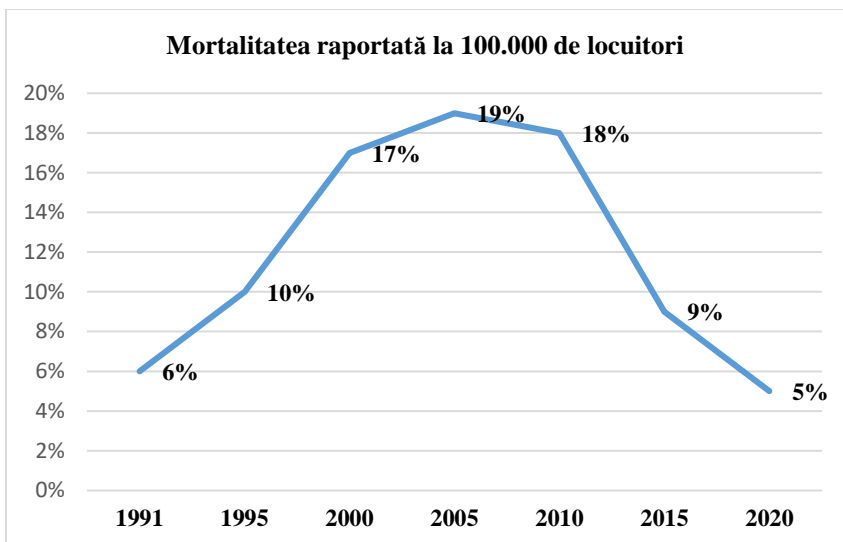


Fig. 2. Incidența și mortalitatea prin tuberculoză în Republica Moldova în perioada 1991-2020 (număr absolut și raportată la 100.000 de locuitori).

Evoluția indicatorilor mortalității prin tuberculoză nu a urmat întocmai evoluția incidenței. În perioada 1991-2005 s-a produs creșterea de 4 ori a mortalității, fapt care a fost asociat cu creșterea incidenței. În pofida îmbunătățirii infrastructurii laboratoarelor microbiologice un impact evident asupra diminuării mortalității în perioada 2000-2010 nu a fost stabilit. Doar prin investigarea cazurilor noi prin metoda molecular genetică GeneXpert MTB/Rif, utilizarea medicamentelor antituberculoase noi și suportul pacienților cu tuberculoză începând cu 2014 s-a produs o reducere evidentă a mortalității. Evoluția indicatorilor mortalității prin tuberculoză în Republica Moldova este expusă în figura 3.



**Fig. 3.** Mortalitatea prin tuberculoză în Republica Moldova în perioada 1991-2020 (raportat la 100.000 de locuitori).

Expunem în continuare cei mai importanți indicatori, care caracterizează evoluția situației epidemiologice a tuberculozei în Republica Moldova. Incidența globală (numărul de cazuri noi și recidive) pentru anul 2018 a constituit 75,1/100.000 de locuitori (3022 de cazuri), în anul 2017 – 83.3 (3.352 de cazuri), în anul 2016 – 88.5 (3.569 de cazuri). Se atestă o micșorare cu 15% pe parcursul anilor 2016-2018 a valorii incidenței globale. Din numărul bolnavilor înregistrați în anul 2018, s-au constatat 2.454 de cazuri noi de tuberculoză, cu o incidență de 61 la 100.000 de locuitori, comparativ cu anul 2017 – 2.681 de cazuri sau 66.6 la 100.000 de locuitori. În anul 2016, au fost înregistrate 2.843 de cazuri noi, incidența fiind de 70.5 la 100.000 de locuitori. Se atestă o micșorare cu 13.5% pe parcursul anilor 2016-2018 a incidenței cazurilor noi. În anul 2018, incidența recidivelor s-a micșorat cu 21.7% (568 de cazuri sau 14.1 la 100.000 de locuitori) față de anul 2016 (726 de cazuri 18 la 100.000 de locuitori). Mortalitatea prin progresia tuberculozei pentru anul 2018 a constituit 7.6 la 100.000 de locuitori (304 cazuri), comparativ cu 2017 –

7.9 (320 de cazuri) și 2016 – 9.1 (372 de cazuri). În 2018, mortalitatea datorită tuberculozei s-a redus cu 16.5% față de anul 2016. Rata de succes a tratamentului antituberculos pentru cohorta anului 2017 a pacienților cu tuberculoză sensibilă a fost de 82.2% (903 din 1.099 de cazuri), comparativ cu cohorta precedentă din 2016 – 82.5% (991 din 1.202 de cazuri noi de tuberculoză sensibilă pulmonară, bacteriologic confirmați) și cohorta 2015 – 82.2% (1.032 din 1.255 de cazuri). S-a determinat creșterea ratei de succes a tratamentului pacienților cu tuberculoza multidrog-rezistentă. Rata succesului tratamentului TB RR/MDR la cazurile noi pentru cohorta 2016 a constituit 68.6% (302 din 440 de cazuri), pentru cohorta TB RR/MDR 2015 – 66.7% (269 din 403 cazuri) și pentru cohorta TB RR/MDR 2014 – 64.1% (259 din 404 cazuri noi TB RR/MDR). În anul 2018, ponderea co-infecției TB/HIV printre cazurile noi și recidive ale tuberculozei a constituit 8.2% (248 de cazuri), în comparație cu 2017 – 8.4% (281 de cazuri) și 2016 – 8.5% (301 cazuri).

Incidența globală, estimată de Organizația Mondială a Sănătății pentru Republica Moldova în anul 2018 a fost de 86.0 la 100.000 de locuitori cu un decalaj de 10.0 % între incidența estimată și cea înregistrată (75.1 la 100.000 de locuitori).

### **Indicatori epidemiologici la nivel mondial**

Raportul Organizației Mondiale a Sănătății din 2020 a estimat 10,4 milioane de cazuri noi la nivel global (media 8,9 – 11,0 milioane) în 2019, inclusiv 5,9 milioane (56%) de bărbați, 3,5 milioane (32%) de femei și 1 milion (12%) de copii. Dintre aceștia 1,2 milioane (11%) pacienți decedați printre persoanele HIV negative, în scădere de la 1,7 milioane în 2000, și adițional 208.000 de decedați printre persoanele HIV pozitive.

Majoritatea pacienților care au dezvoltat tuberculoza în 2019 au fost localizați geografic în Asia de Sud-Est (44%), Africa (25%), Pacificul de Vest (18%) și doar 8,2% au provenit din Regiunea Europeană Est Mediteraneană. Opt țări au înglobat două treimi din cazuri: India, Indonezia, China, Filipine, Pakistan, Nigeria, Bangladesh și Republica Sud Afri-

cană. Alte 22 de țări din lista cu cele 30 de țări cu povară înaltă a tuberculozei, întocmită de OMS, au inclus 21% din povara globală, în care a fost inclusă și Republica Moldova.

Tuberculoza rezistentă la medicamente menține pericolul epidemiologic la nivel mondial și regional. La nivel mondial, 0,5 milioane de persoane au dezvoltat tuberculoza rezistentă la medicamente, inclusiv 78% dintre bolnavi au fost confirmați bacteriologic cu TB RR/MDR. Doar trei țări înglobează ponderea majoritară a cazurilor de TB RR/MDR: India, China și Federația Rusă. La nivel global, 3,3% din cazurile noi și 17,7% din cele anterior tratate au fost confirmate cu TB RR/MDR. Cea mai mare proporție (peste 50% din numărul total de cazuri confirmate) a fost identificată în țările din fosta Uniune Sovietică. În această regiune se menține sistemul de spitalizare a pacienților cu tuberculoză.

Până în prezent, tuberculoza rămâne a fi una din cele zece cauze ale mortalității la nivel global. Anual, numărul pacienților decedați scade constant, iar în Regiunea Europeană s-a constatat reducerea numărului de decese cu 31% în 2019 comparativ cu 2015.

Rata vaccinării copiilor cu vaccinul BCG depășește 90% în 163 de țări, unde vaccinarea este obligatorie.

## **Sinteza informației din capitolul 2**

- Tuberculoza este o boală social determinată, afectează populația social și economic vulnerabilă, precum și grupurile cu risc epidemiologic crescut.
- Managementul pacienților cu tuberculoză este reglementat de recomandările Organizației Mondiale a Sănătății transpuse în strategiile implementate succesiv la nivel mondial: DOTS, STOP TB și *End TB*.
- Raportul Organizației Mondiale a Sănătății din 2020 a estimat 10,4 milioane de cazuri noi la nivel global (media 8,9 – 11,0 milioane) în 2019, inclusiv 5,9 milioane (56%) de bărbați, 3,5 milioane (32%) de femei și 1 milion (12%) de copii.

- Incidenta globală, estimată de Organizația Mondială a Sănătății în Republica Moldova în anul 2018 a fost de 86.0/100.000 de locuitori cu un decalaj de 10.0 % dintre incidența estimată și cea înregistrată (75.1/100.000 de locuitori).
- În anul 2018, incidența globală (numărul de cazuri noi și recidive) a constituit 75,1/100.000 de locuitori (3.022 de cazuri), în anul 2017 - 83.3/100.000 locuitori (3.352 de cazuri), în anul 2016 – 88.5/100.000 de locuitori (3.569 de cazuri).

### **CAPITOLUL 3**

#### **Etiologia tuberculozei**

Scopul lucrării practice și seminarului a constat în crearea competențelor specifice în domeniul etiologiei tuberculozei și a particularităților agentului patogen al tuberculozei.

Obiectivele au constituit:

- Studiarea taxonomiei filogenetice a *Mycobacterium tuberculosis* cu identificarea particularităților structurale,
- Studiarea altor specii de micobacterii din genul *Mycobacterium* și particularitățile lor,
- Cunoașterea rezistenței micobacteriilor la agenții fizici și chimici.

Tipul de activitate este teoretic și presupune studiul informației prezentate în acest capitol.

Durata de studiu pentru cursul introductiv constituie o oră academică și activitatea practică asociată se va desfășura pe o durată de cinci ore academice.

Tuberculoza este o boală infecto-contagioasă cauzată de complexul *Mycobacterium tuberculosis*, care include *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium tuberculosis africanum*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium microtti*. Tuberculoza poate afecta orice organ sau parte a corpului, însă mai frecvent plămânii. *Mycobacterium tuberculosis complex* face parte din genul *Mycobacterium*, familia *Mycobacteriaceae*, ordinul *Actinomycetales*, clasa *Actinobacteria*, regnul *Actinobacteria* și domeniul *Bacteria*. Infecția cu *Mycobacterium tuberculosis hominis* este diagnosticată la aproximativ 90% din pacienții cu tuberculoză. Infecția cu *Mycobacterium bovis* este stabilită la aproximativ 5% din pacienți. Diminuarea importanței epidemiologice a infecției cu *Mycobacterium bovis* este condiționată de acțiunile de control al tuberculozei la bovine și pasteurizarea produselor lactate. *Mycobacterium tuberculosis africanum* determină infecția umană în regiunile Africii Occidentale și Centrale.

Ponderea tuberculozei determinată de *Mycobacterium tuberculosis afri-*  
*canum* este de aproximativ 3%.

*Mycobacterium tuberculosis* are aspect de bastonaș subțire sau bacil de 0,2-0,5 μm, cu lungime de 2-5 μm, drept sau ușor încurbat, necapsulat, imobil și nesporulat. Bacilii sunt acido-alcoolo-rezistenți și se colorează utilizând colorația Ziehl-Neelsen. Cresc lent pe mediul solid Lowenstein-Jensen. Conțin granulații cu diametru similar cu grosimea lor ce le dă aspectul de mățanii. La colorarea cu fuxină fenicată utilizată de metoda Ziehl-Neelsen se vizualizează ca bastonașe roz-zmeurii, situate câte unu, doi sau în grupuri pe un fon albastru al componentelor celulare ale frotiului sputei. Așezarea caracteristică a celulelor bacteriene este sub forma cifrei romane V. Pot fi identificate structuri sferice sau sub formă de miceliu. Acestea sunt formele micobacteriene în stare latentă.

Genul *Mycobacterium* include mai mult de 50 de specii și subspecii de micobacterii patogene și saprofite, larg răspândite în natură. Particularitățile lor comune sunt: forma bacilară, imobilitate, acido-alcoolo-rezistență, multiplicare lentă și aerobioză. Speciile micobacteriilor patogene pentru om au fost clasificate conform unor criterii comune:

1. Patogenitate: patogene, condiționat patogene și saprofite;
2. Viteza de creștere: rapidă și lentă;
3. Pigmentarea coloniilor: cromogene și necromogene.

Până în prezent au fost descrise peste 70 de specii de micobacterii non-tuberculoase - *Non Tuberculosis Mycobacteria* (abreviat *NTM*) și *Mycobacteria other than tuberculosis* (abreviere *MOTT*), anterior fiind cunoscute sub termenul de micobacterii atipice. Aceste specii de NTM provoacă micobacterioze. Micobacteriozele au fost clasificate în 4 grupuri în dependență de organul afectat: limfadenite, patologii ale pielii și țesuturilor moi, patologii pulmonare și patologii diseminate. Anumite criterii comune ale NTM au permis clasificarea lor în câteva grupuri. Conform patogenității NTM au fost clasificate în grupuri de micobacterii patogene, condiționat patogene și saprofite, care au fost redate în *tabelul 1*

Tabelul 1

## Clasificarea micobacteriilor conform caracteristicilor de patogenitate

Patogene	Condiționat patogene	Saprofite
<i>M. tuberculosis</i>	<i>M. avium</i>	<i>M. gordonae</i>
<i>M. bovis</i>	<i>M. intracellulare</i>	<i>M. terae</i>
<i>M. africanum</i>	<i>M. kansasii</i>	<i>M. triviale</i>
<i>M. microti</i>	<i>M. malmoense</i>	<i>M. phlei</i>
<i>M. caprae</i>	<i>M. xenopi</i>	<i>M. flavescens</i>
<i>M. leprae</i>	<i>M. fortuitum</i>	<i>M. gastri</i>
	<i>M. chelonae</i>	

Conform particularităților tinctoriale și culturale, micobacteriile non-tuberculoase au fost clasificate de către Ernest Runyon, în 1959, în grupuri: fotocromogene, scotocromogene, necromogene, micobacterii cu creștere rapidă. Micobacteriile fotocromogene au o creștere lentă și culturile devin galbene când sunt expuse la lumină. Micobacteriile scotocromogene au o creștere lentă și culturile devin galbene, indiferent dacă sunt expuse sau nu la lumină. *M. szulgai* este fotocromogen, dacă este cultivat la 24 °C, și scotocromogen, dacă este cultivat la 37 °C. Micobacteriile necromogene au o creștere lentă. Niciodată nu produc pigment indiferent de condițiile de cultivare. Micobacteriile cu creștere rapidă produc colonii în 5 zile și nu produc pigment.

Tabelul 2

## Clasificarea micobacteriilor conform E. Runyon

Fotocromogene	Scotocromogene	Necromogene	Micobacterii cu creștere rapidă
<i>M. kansasii</i>	<i>M.</i>	<i>M. avium-</i>	<i>M. fortuitum</i>
<i>M. marinum</i>	<i>scrofulacaeum</i>	<i>intracellulare</i>	<i>M. peregrinum</i>
<i>M. simiae</i>	<i>M. gordonae</i>	<i>M. ulcerans</i>	<i>M. chelonae</i>
<i>M. asiaticum</i>	<i>M. xenopi</i>	<i>M. malmoense</i>	<i>M. abscessus</i>
<i>M. szulgai</i>	<i>M. flavsecent</i>	<i>M. xenopi</i>	<i>M.</i>
	<i>M.</i>	<i>M. gastri</i>	<i>thermoresistibile</i>
	<i>thermoresistibile</i>	<i>M. terrae-triviale</i>	<i>M. smegmatis</i>
	<i>M. szulgai</i>	<i>M. haemophylum</i>	<i>M. phlei</i>



## Rezistența la agenți fizici și chimici

Micobacteria tuberculozei este rezistentă la acțiunea agenților fizici și chimici datorită particularităților peretelui celular. Structura peretelui celular este bogată în fosfolipide, ceea ce permite aranjarea micobacteriilor în grămezi și acoperirea lor cu un înveliș organic format din componentele țesutului afectat. Bacilii sunt rezistenți la îngheț, menținându-și viabilitatea până la  $-180\text{ }^{\circ}\text{C}$  și rezistenți la deshidratare. Sunt sensibili la căldură, lumină (raze ultraviolete), substanțe antiseptice (vapori de formol la  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ , cloramina 5-10%, clorura de var 20%, hipoclorit de sodiu 0,5%, fenol 0,5%, crezol 10%, lizol 1-5%).

## Sinteza informației din capitolul 3

- Tuberculoza este cauzată de complexul *Mycobacterium tuberculosis*, care include *Mycobacterium tuberculosis hominis*, *Mycobacterium tuberculosis africanum*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium microti*.
- Tuberculoza poate afecta orice organ sau parte a corpului, însă mai frecvent plămânii, deoarece sunt organele cel mai bine ventilate.
- *Mycobacterium tuberculosis complex* face parte din genul *Mycobacterium*, familia *Mycobacteriaceae*, ordinul *Actinomycetales*, clasa *Actinobacteria*, regnul *Actinobacteria* și domeniul *Bacteria*.
- Infecția cu *Mycobacterium tuberculosis*, specia *hominis* este diagnosticată la aproximativ 90% din pacienții cu tuberculoza activă.
- Infecția cu *Mycobacterium bovis* este stabilită la aproximativ 5% din pacienți infectați pe cale digestivă.
- *Mycobacterium tuberculosis* are aspect de bastonaș subțire sau bacil de  $0,2-0,5\text{ }\mu\text{m}$ , cu lungime de  $2-5\text{ }\mu\text{m}$ , drept sau ușor încurbat, necapsulat, imobil și nesporulat.
- *Mycobacterium tuberculosis* este un bacil acido-alcool-rezistent și se colorează utilizând colorația Ziehl-Neelsen, se vizualizează ca bastonașe roz-zmeurii, situate câte unu, doi sau în grupuri pe un fundal albastru al componentelor celulare ale frotiului sputei.

- Așezarea caracteristică a celulelor bacteriene la examinarea microscopică este sub forma cifrei romane V.
- Pot fi identificate structuri sferice sau sub formă de miceliu, care sunt micobacteriile aflate în stare latentă/dormandă.
- *Mycobacterium tuberculosis* crește lent pe mediul solid Lowenstein-Jensen cu un timp de dublare de o dată la 21 de zile.
- Conține granulații cu diametru similar cu grosimea sa ce le dă aspectul de mătăni la examenul microscopic de putere înaltă.
- Sunt cunoscute mai mult de 50 de specii și subspecii de micobacterii patogene și saprofite din genul *Mycobacterium* care sunt incluse în grupul MOTT (*Mycobacterium other than tuberculosis*) sau micobacteriile atipice fiind larg răspândite în natură.
- Micobacteriile atipice sunt de formă bacilară, imobile, acido-alcoolo-rezistente, cu multiplicare lentă sau rapidă și necesită aerobioză. Pot fi diferențiate de *Mycobacterium tuberculosis* doar prin metode culturale.

## CAPITOLUL 4

### Căile și sursele de transmitere a infecției cu *Mycobacterium tuberculosis*

Scopul lucrării practice și a seminarului la nivel de cunoaștere a constat în crearea competențelor specifice în domeniul lanțului transmiterii a infecției tuberculoase și grupurilor cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză.

Obiectivele au constituit:

- Identificarea surselor de infecție și căilor de transmitere a *Mycobacterium tuberculosis*,
- Studiarea factorilor de risc de transmitere a infecției tuberculoase și factorii de risc de îmbolnăvire de tuberculoză,
- Cunoașterea grupurilor cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză.

Tipul de activitate este teoretic și presupune studiul informației prezentate în acest capitol.

Durata de studiu pentru cursul introductiv constituie o oră academică și activitatea practică asociată se va desfășura pe o durată de cinci ore academice.

La etapa contemporană calea de transmitere a infecției cu *Mycobacterium tuberculosis* este exclusiv aeriană. Transmiterea aeriană constă în inhalarea nucleosolilor (nucleii în picătură, *droplet nuclei*) de dimensiuni mai mici de 5  $\mu\text{m}$ , transportori a 1-5 bacili. Acești nucleosoli au grad înalt de infecțiozitate. Sunt numiți concentratori de bacili și își mențin infecțiozitatea în aerul ambiant timp de 8-10 zile. Nucleii în picătură sunt implicați în transmiterea infecției atât de cale aeriană, cât și pe cea cuanată. Vehiculați de curenții de aer la o distanță mare, baciliile contaminate suprafețe și spații noi, care devin surse de infecție. Pentru a se infecta un adult trebuie să inhaleze o cantitate minimă de 2000 de mico-bacterii viabile.

Prin vorbire, strănut, tuse bolnavul de tuberculoză pulmonară răspândește o ploaie de picături, denumite picăturile Flügge, de dimensiuni variabile (10-500  $\mu\text{m}$ ). Picăturile Flugge se răspândesc în jurul sursei de

infecție la o distanță de 0,8-1,5 m. Picăturile mari ( $>20 \mu\text{m}$ ) plutesc în aer, apoi sedimentează pe pământ cu viteza de 1 m/oră. Pătrunderea acestora în căile aeriene superioare ale persoanelor contacte este împiedicată de pasajul nazal, *clearance*-ul mucociliar și reflexele respiratorii de protecție. Odată eliberate în mediul ambiant, evaporarea apei le transformă în nucleosomi. Nucleosomii (nucleii în picătură, *droplet nuclei*) au o stabilitate mare, dimensiuni reduse ( $<5 \mu\text{m}$ ) și conțin 1-5 bacili. Pătrund ușor în arborele bronșic și, dacă nu sunt reținute de barierele fiziologice umane de protecție, ajung în bronhiiolele terminale și alveole, unde declanșează primoinfecția tuberculoasă. Anumite condiții cresc riscul transmiterii infecției tuberculoase. Factorii care țin de particularitățile expunerii la sursa de infecție au o importanță majoră. Proximitatea, frecvența și durata expunerii persoanei contacte la sursa de infecție constituie factori cu risc epidemiologic. Contactul strâns cu sursa de infecție și durata îndelungată a contactului contribuie cu o probabilitate anuală de infectare de 22%. Frecvența mare a chintelor de tuse, a strănutului, igiena necorespunzătoare a tusei, prezența destrucțiilor parenchimului pulmonar, cavernelor și tratamentul inadecvat cresc infecțiozitatea și contagiozitatea pacientului.

Igiena precară a tusei și manopera incorectă a speciemenelor recoltate contribuie la infecțiozitatea pacientului. Dacă pacientul nu acoperă gura și nasul în timpul tusei, strănutului sau dacă nu expectorează în recipiente destinate colectării sputei, contactul lui cu persoanele apropiate comportă un risc infecțios major. De asemenea, riscul transmiterii infecției este mare în spații închise, neventilate sau cu circuit închis de aer și fără acces la iluminarea naturală. Ventilația insuficientă a încăperilor determină diminuarea insuficientă a densității nucleilor în picătură. Presiunea pozitivă în camera pacientului determină dispersia nucleilor și recircularea lor. Manopera greșită a speciemenelor recoltate de la pacient contribuie la infecția nozocomială. În dependență de masivitatea eliminării bacililor tuberculoși, durata de contact și receptivitatea organismului, infecțiile se clasifică în:

- infecții ocazionale - contact infecțios, care nu se mai repetă;

- infecții insidioase - infecții cu doze moderate sau persistente de bacili;
- infecții masive – infecții cu cantități mari de bacili, prezente în focarele tuberculoase actuale.

Receptivitatea organismului la infecția tuberculoasă este influențată de capacitatea de epurare mucociliară (*clearance*) a arborelui bronșic de nucleosomii infecțioși, de bolile asociate și deficiențele imune. Acești factori de risc sunt mai frecvent întâlniți la copiii de vârstă fragedă și la persoanele vârstnice.

Altă cale de transmitere, mai rar întâlnită, este ***calea digestivă***. Este implicată în transmiterea infecției cu *Mycobacteriu bovis* prin intermediul laptelui nepasteurizat sau derivatele sale neprelucrate termic (iaurt, brânză, smântână, unt). Eliminarea bacililor tuberculozei bovine se produce prin laptele obținut de la bovinele cu mastită tuberculoasă sau dejecțiile animalelor bolnave. Calea digestivă este o cale rarisimă de infecție a sugarului alăptat cu laptele mamei bolnave de mastită tuberculoasă. Datorită măsurilor de combatere a tuberculozei bovine de către Serviciul sanitar veterinar de stat, testarea obligatorie a tuturor bovinelor și sacrificarea animalelor cu testul tuberculinic pozitiv a condus la diminuarea considerabilă a ratei infecției cauzate de *Mycobacteriu bovis*.

***Calea de transmitere cutanată*** a *Mycobacterium tuberculosis* este implicată în dezvoltarea șancrului de inoculare, care este o tuberculoză cutanată cu caracter profesional.

Această formă de tuberculoză cutanată se întâlnește la persoanele care manipulează produsele biologice sau cadavrele pacienților decedați de tuberculoză. De asemenea, este identificată ca o cale de transmitere a bolii în timpul circumciziilor, sărutului sau a respirației gură la gură.

Rene Laennec (născut la 17 februarie 1781, decedat de tuberculoză pe 13 august 1826), medic francez, inițiatorul auscultației indirecte, a avut șancru tuberculos pe mâna dreapta ca o consecință a necropsiilor efectuate bolnavilor decedați de tuberculoză.

***Calea utero-placentară***, rarisim implicată în transmiterea infecției tuberculoase nou-născutului, provoacă tuberculoza congenitală. Este

raportată în țările continentului african cu nivel epidemic înalt asociat extensiei majore a infecției HIV.

Indiferent de calea de transmitere și mecanismul contaminării, riscul de infecție este cu atât mai mare cu cât sursa de infecție este mai baci-liferă, contactul este mai strâns și frecvența contactului este mai mare.

### **Populația receptivă și grupurile cu risc sporit**

Populația receptivă reprezintă totalitatea indivizilor care, venind în contact cu sursa de infecție prin diferite căi și mecanisme de transmitere, dezvoltă infecția tuberculoasă latentă, putând evolua în tuberculoza boală. Receptivitatea populației este condiționată de virulența germenului, sursele și căile de infectare, starea imunoreactivității nespecifice (imunitatea înnăscută) și specifice (imunitatea dobândită).

Factorii care condiționează vulnerabilitatea populației pentru infecția tuberculoasă sunt clasificați în factori **endogeni** și **exogeni**. Din categoria **factorilor endogeni** fac parte:

- grupele de vârstă;
- rezistența imună a populației;
- comorbiditățile.

### **Grupele de vârstă**

1. Copii de vârstă fragedă (0 – 4 ani) au receptivitate crescută față de infecția tuberculoasă și au o evoluție rapidă spre o boală activă. Cea mai mare susceptibilitate o are sugarul de 0 – 1 an, dezvoltând mai frecvent forme severe de tuberculoză pulmonară diseminată acută cu risc fatal. Copii cu vârsta cuprinsă între 5 și 14 ani prezintă rezistență față de tuberculoză, datorită unei primoinfecții suportate în primii ani de viață.

2. Adolescenții cu vârstă cuprinsă între 14 și 18 ani au o susceptibilitate crescută pentru îmbolnăvire, făcând adesea forme extrapulmonare și forme secundare, frecvent complicate și risc pentru deces mai mare la fete.

3. Vârsta fiziogenă este cuprinsă între 18 și 25 de ani, datorită cumulării factorilor de risc sporit.

4. Vârsta înaintată predispune reactivarea infecției tuberculoase latente cantonate în sechelele posttuberculoase sub acțiunea factorilor imunosupresivi și a comorbidităților.

5. Persoanele tinere sunt mai frecvent afectate în țările cu povară înaltă a bolii, iar vârstnicii sunt mai frecvent bolnavi de tuberculoză în țările cu endemie joasă.

### **Rezistența imună a populației**

Rezistența imună a populației poate fi diminuată de un spectru larg de factori socioeconomici. Vulnerabilitatea socială este primul factor contributiv al alimentației insuficiente sau inadecvate. Carența alimentară în proteine, vitamina D, calciu și produși alimentari antioxidanți scade capacitatea imună a organismului, predispunând îmbolnăvirea de tuberculoză. Vaccinarea BCG a tuturor nou-născuților oferă o protecție variabilă împotriva formelor severe de tuberculoză: meningita tuberculoasă și tuberculoza pulmonară diseminată acută. Receptivitatea populației față de infecția tuberculoasă poate fi crescută prin excluderea din programul de vaccinare a nou-născuților cu contraindicații pentru vaccinare sau a celor ai căror părinți au refuzat vaccinarea din diferite motive. Prin anularea revaccinării cu vaccinul BCG la vârsta de 7 ani se așteaptă recrudescența indicatorilor epidemiologici la adolescenți, deoarece acest grup de copii are un risc ftiziogen crescut.

### **Bolile asociate**

Comorbiditățile cu risc sporit pentru dezvoltarea tuberculozei sunt: infecția HIV, bolile respiratorii nespecifice cronice, frecvent asociate tabagismului activ, patologiiile gastro-intestinale, consumul cronic sau abuziv de alcool, utilizarea drogurilor intravenoase, diabetul zaharat, insuficiența renală cronică, afecțiunile psihice, patologiiile neoplazice și tratamentul imunosupresiv: cortizonic, chimioterapic, radioterapia, terapia biologică anti-TNF $\alpha$ . Gravitatea și lăuzia constituie condiții fiziologice, care predispun la îmbolnăvirea de tuberculoză.

## Infecția cu HIV

Infecția cu HIV reprezintă cea mai severă stare de supresie pentru sistemul imun. Ea poate fi considerată factorul de risc major pentru tuberculoză, atât pentru primoinfecție, cât și pentru reactivarea infecției tuberculoase latente în tuberculoza activă. La persoanele infectate cu HIV riscul de apariție a tuberculozei este de 26-31 de ori mai mare față de persoanele HIV negative. Infecția cu germeni oportuniști (*Pneumocystis jirovecii*, microbacteriile atipice, polyomavirusurile umane (virusul JC și BK), *Cryptococcus neoformans*, *Cryptosporidium parvum*) și cea provocată de germeni patogeni, de exemplu, *Mycobacterium tuberculosis*, toxoplasmoza, infecțiile cu virusurile herpetice, infecții bacteriene sunt cauzele primordiale de deces la persoanele care trăiesc cu HIV. La pacienții HIV pozitivi pneumonia cu *Pneumocystis* poate lua aspectul clinico-radiologic al tuberculozei, de aceea este necesar examenul bronhoscopic cu lavaj bronhoalveolar și colorația Giemsa pentru evidențierea *Pneumocystis*. Imunodiagnosticul pentru detectarea anticorpilor sau antigenelor circulante, folosind tehnicile ELISA sau imunofluorescența directă, de asemenea, sunt eficiente pentru diagnosticul *Pneumocystis*.

Pacienții coinfectați cu TB/HIV au risc mărit de achiziționare a rezistenței medicamentoase și au demonstrat rezultate joase ale succesului terapeutic și pericol înalt pentru deces. Caracterul pandemic al infecției HIV a transformat tuberculoza dintr-o boala endemică în una epidemică, considerându-se că infecția HIV este cel mai mare factor favorizant al dezvoltării tuberculozei cunoscut până în prezent. Progresarea infecției tuberculoase în tuberculoză activă se desfășoară într-o proporție de 37% în primele 6 luni de la primoinfecția tuberculoasă și de 2-5% în următorii 2 ani. La persoanele care trăiesc cu HIV tuberculoza poate să apară în orice etapă a bolii, indiferent de nivelul limfocitelor CD4. Totuși, infecția este mai frecventă în stadiile avansate ale infecției cu HIV, când imunitatea este scăzută la minimum. Sindromul de imunodeficiență dobândită (SIDA - *syndrome de l'immunodeficience acquise* sau AIDS - *acquired immune deficiency syndrome*) este etapa finală a infecției, caracterizată prin imunodepresie severă (numărul limfocitelor CD4 fiind sub



200/mm<sup>3</sup>). Diagnosticul de tuberculoză la un pacient coinfectat TB/HIV este criteriul de constatare a stadiului B și C al sindromului imuno-deficienței dobândite.

Studiile despre eficacitatea metodelor terapeutice ale tuberculozei asociate stadiului SIDA al infecției HIV au prezentat o rată înaltă de deces precoce și o rată mărită a eșecului terapeutic. Cele mai frecvente cauze ale eșecului tratamentului în coinfecția TB/HIV sunt: diminuarea pronunțată a tuturor funcțiilor organismului, diarea cronică cu *Criptosporidium* și malabsorbția intestinală. De cele mai multe ori pacienții dezvoltă forme cu patogenie primară, localizare extrapulmonară sau generalizată. Printre formele cu localizare extrapulmonară predomină tuberculoza ganglionilor limfatici (limfadenita tuberculoasă), pleurezia tuberculoasă, tuberculoza sistemului nervos central (meningita), pericardita tuberculoasă etc.

În Republica Moldova ponderea coinfecției TB/HIV la cazurile noi și recidive în 2018 a fost de 8,2% (248 de cazuri). Toți pacienții cu tuberculoză din Republica Moldova sunt consiliați și testați la marcherii HIV (testul Elisa la HIV pentru determinarea anticorpilor și antigenelor, antigenul p24 – pozitiv). Persoanele adulte care trăiesc cu HIV sunt supuse screening-ului radiologic anual pentru tuberculoză, iar la copii se efectuează testul cutanat la tuberculină.

### **Diabetul zaharat**

Pacienții cu diabet zaharat se îmbolnăvesc de tuberculoză de 5–10 ori mai frecvent de tuberculoză, decât pacienții fără comorbidități. Calea patogenetică de îmbolnăvire constă în reactivarea infecției tuberculoase latente cantonate în ganglionii limfatici mediastinali sau sechele posttuberculoase din parenchimul pulmonar. Cauza îmbolnăvirii de tuberculoză a pacienților cu diabet zaharat este diminuarea rezistenței imune, reducerea secreției acide la nivel gastrointestinal, tulburările metabolismului lipido-proteic și mineral, diminuarea sintezei anticorpilor anti-tuberculoși și, în consecință, diminuarea reactivității organismului. La pacienții cu tuberculoză și diabet zaharat riscul apariției destrucțiilor parenchimotoase extinse este crescut, datorită particularităților exsudativ-

necrotice ale inflamației tuberculoase, fibrozei pulmonare și diseminării hemato-bronhogenice.

Manifestările clinice și expresia simptomatologiei bolii depinde de severitatea diabetului zaharat și nivelul de compensare a perturbărilor endocrine. În formele compensate ale diabetului zaharat se identifică forme limitate de tuberculoză pulmonară, iar în diabetul decompensat se stabilesc forme extinse și tuberculoza fibrocavitară. Formele limitate ale tuberculozei la pacienții diabetici evoluează cu o simptomatologie redusă. Astenia, scăderea în greutate, transpirațiile nocturne, subfebrilitatea sunt mai frecvent atribuite diabetului zaharat. Primele semne care sunt atribuite decompensării diabetului sunt perturbările metabolismului glucidic și creșterea necesității suplimentării cu insulină. O particularitate a tuberculozei la pacienții cu diabet zaharat este localizarea procesului în segmentele inferioare, comparativ cu localizarea superioară în majoritatea cazurilor fără comorbidiții. Manifestările tuberculozei la pacienții cu diabet zaharat sunt corelate cu consecutivitatea apariției tuberculozei. Tuberculoza care se dezvoltă pe fundal de diabet zaharat are o evoluție acută, diseminare limfohematogenă severă cu tendință spre evoluție progresivă și răspuns diminuat la tratamentul antituberculos. Vindecarea se produce cu prețul unor modificări fibrotice importante și sechele pulmonare care reduc dinamica respiratorie.

### **Factorii exogeni**

Factorii exogeni cu risc de îmbolnăvire sunt condițiile meteorologice specifice zonei geografice. Umiditatea, temperatura scăzută, mișcările aerului, presiunea atmosferică se reflectă asupra riscului crescut de reactivare a tuberculozei în sezonul rece al anului. Poluarea mediului ambiant determină diminuarea *clearance*-ului mucociliar, inflamația cronică a mucoase bronșice, modificări ireversibile ale arhitectonilor pulmonari, care contribuie la îmbolnăvirea de tuberculoză. Calamitățile naturale, datorită implicațiilor socioeconomice, determină, de asemenea, creșterea indicatorilor epidemiologici ai tuberculozei.

## **Factorii socioeconomi**

Organizația Mondială a Sănătății a definit tuberculoza drept un exemplu clasic al bolilor sociale cu cauze multiple. Vulnerabilitatea socioeconomică a grupurilor populaționale cu risc crescut pentru tuberculoză este apreciată prin șomaj, venituri mici (în cazul studenților, persoanelor cu dizabilități sau pensionate), migrație, detenție ș.a.

Migrația este o provocare pentru sistemul sănătății publice al oricărui stat. Persoanele tinere sunt mai frecvent implicate în migrație. Migrația se asociază cu precaritate socioeconomică, supraaglomerația adăposturilor și statutul de migrant ilegal. Naveta și migrația internă sunt alte forme ale migrației cu risc sporit de îmbolnăvire cu tuberculoză.

Din categoria factorilor socioeconomi cu risc sporit pentru tuberculoză fac parte stresul psihosocial și războaiele. A fost descrisă tuberculoza de război, care este cauzată de subalimentație, supraaglomerare, condiții igienico-sanitare nesatisfăcătoare, migrația intensă, industria de război și stresul psihosocial.

**Factorii profesionali** sunt implicați în dezvoltarea bolilor profesionale. Pneumoconiozele, precum silicoza, antracoza și azbestoza sunt factori de risc de îmbolnăvire de tuberculoză. Prevalența tuberculozei la bolnavii de silicoză este de 30 de ori mai mare decât la populația generală. Suprainfecția nozocomială a personalului medical din instituțiile specializate în îngrijirea pacienților cu tuberculoză determină o prevalență de 5 ori mai mare a tuberculozei comparativ cu populația generală.

Alimentația corectă determină o protecție imună eficientă împotriva reactivării infecției tuberculoase latente. Hipoponderabilitatea (<10% din greutatea ideală), postul, dieta restrictivă (lipsa proteinelor animaliere, lactatelor), carența în vitamine prin dietă săracă în legume și fructe, dar și supraponderabilitatea predispune la diminuarea rezistenței imune a organismului și îmbolnăvirea de tuberculoză.

Standardul igienico-sanitar jos apreciat prin condițiile de trai precare, precum supraaglomerația și insalubritatea crește riscul de infecție și îmbolnăvire. În acest context, Victor Babeș menționa următoarele:

„Există un cerc vicios între mizerie, starea culturală și sanitară a populației și tuberculoză”.

Deprinderile nocive cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză sunt: consumul de alcool, fumatul și administrarea intravenoasă a drogurilor. Alcoolismul „așterne patul tuberculozei” prin condițiile de mizerie socială, alterările metabolice și supresia imună. Tabagismul predispune apariția bolilor cronice respiratorii nespecifice, care constituie un factor de risc pentru tuberculoză. Consumul intravenos al drogurilor crește riscul contactării infecției cu HIV, care la rândul său este un factor de risc pentru îmbolnăvirea de tuberculoză. Codependența de substanțe psihotrope contribuie la diminuarea autocriticii și receptivității adecvate a mediului înconjurător. În consecință, pacientul codependent are o adresabilitate diminuată la serviciile medicale, accept redus al diagnosticului și compleanță redusă la tratamentul antituberculos.

### **Grupele cu risc sporit de îmbolnăvire**

Conform Protocolului Clinic Național, grupele cu risc sporit de îmbolnăvire sunt:

1. Contactăii cu bolnavii de tuberculoză, identificați în cadrul anchetei epidemiologice de filiație;
2. Persoanele care au suportat tuberculoza sau care au sechele post-tuberculoase;
3. Persoanele infectate cu HIV;
4. Persoanele cu imunitate compromisă sau care primesc tratament imunosupresiv (tratament cortizonic, chimioterapie, radioterapie, terapia biologică antiTNF $\alpha$ );
5. Pacienții cu diabet zaharat;
6. Pacienții cu boli psihice, la internare în instituțiile specializate;
7. Migranții;
8. Persoanele fără adăpost;
9. Personalul din echipele de asistență medicală urgentă;
10. Personalul instituțiilor specializate în fiziopneumologie.

La grupurile anterior menționate pot fi adăugate și alte grupuri cu risc sporit de îmbolnăvire specifice situației epidemiologice din teritoriu. Aceasta permite extinderea arealului intervențiilor de screening activ. Totuși, vigilența clinică trebuie menținută asupra tuturor grupurilor cu risc sporit de îmbolnăvire, care nu au fost incluse în lista de mai sus.

Din categoria persoanelor care necesită vigilență sporită fac parte:

- Persoanele social vulnerabile: șomeri, persoanele cu venituri mici;
- Persoane cu factori de risc medico-biologic: pacienți cu boli respiratorii nespecifice cronice, fumători activi, consumatori cronici/abuziv de alcool, utilizatori de droguri intravenoase, pacienți cu diabet zaharat, cu insuficiență renală cronică, patologii gastro-intestinale, gravide și lăuze, copiii nevaccinați BCG;
- Personalul instituțiilor: aziluri, închisori, hospis-uri, centre de plasament, instituții specializate în ftiziopneumologie;
- Studenții colegiilor medicale, ai Universității de Medicină și Farmacie, rezidenții, secundarii clinici;
- Personalul instituțiilor medicale;
- Asistenții medicali.

#### **Sinteza informației din capitolul 4**

- Tuberculoza este o boală infecto-contagioasă transmisă pe cale aeriană în majoritatea cazurilor.
- Tuberculoza poate afecta orice organ, însă cel mai frecvent se localizează la nivelul plămânilor.
- Infecția se produce prin inhalarea nucleosolilor, care pot conține 1-5 micobacterii suficiente pentru a declanșa infecția.
- Sursa de infecție principală este pacientul cu tuberculoză pulmonară. Pe calea reflexelor respiratorii pacientul elimină picăturile Flügge de dimensiuni variabile (10-500  $\mu\text{m}$ ) ce se răspândesc la o distanță de 0,8-1,5 m.

- Riscul infecției depinde de proximitatea, frecvența, durata contactului cu pacientul și particularitățile spațiului înconjurător (ventilația, umiditatea, expunerea la razele solare/ultraviolete).
- Tuberculoza cauzată de *Mycobacterium bovis* poate afecta orice organ, dar mai frecvent tractul gastro-intestinal. A fost eradicată datorită testării tuberculinice a bovinelor cu sacrificarea animalelor cu rezultat pozitiv.
- Calea de transmitere cutanată și transplacentară este rarisimă sau absentă în Republica Moldova.
- Populația receptivă este formată din grupele de vârstă: 0-4 ani, 14-18 ani, 18-25 de ani și peste 55 de ani.
- Rezistența imună a populației depinde de un complex de factori: condițiile social economice, calitatea alimentației, ponderea subpopulației cu deprinderi nocive (tabagism, alcoolism, narcomanie), vaccinarea cu BCG, prevalența infecției HIV etc.
- Actualmente în Republica Moldova se constată creșterea numărului de persoane dificil de accesat, precum persoanele fără adăpost, migranți, deținuți sau cu istoric de detenție.
- Grupele cu risc sporit de îmbolnăvire sunt: contactii cu bolnavii de tuberculoză, identificați în cadrul anchetei epidemiologice de filiație; persoanele care au suportat tuberculoză sau care au sechele posttuberculoase; persoanele infectate HIV; persoanele cu imunitate compromisă sau care primesc tratament imunosupresiv; pacienți cu diabet zaharat; pacienți cu boli psihice, la internare în instituțiile specializate; migranții; persoanele fără loc de trai; personalul din echipele de asistență medicală urgentă; personalul instituțiilor specializate în ftiziopneumologie.

## CAPITOLUL 5

### Răspunsul imun și patogenia infecției tuberculoase

Scopul lucrării practice și seminarului la nivel de cunoaștere a constatat în crearea competențelor specifice în domeniul răspunsului imun și patogenia infecției tuberculoase.

Obiectivele au constituit:

- Cunoașterea tipului de răspuns imun implicat în infecția cu *Mycobacterium tuberculosis*,
- Studiarea ciclului infecției tuberculoase la om,
- Identificarea criteriilor de diferențiere a infecției tuberculoase latente de tuberculoza activă.

Tipul de activitate este teoretic și presupune studiul informației prezentate în acest capitol.

Durata de studiu pentru cursul introductiv în tuberculoză constituie o oră academică și activitatea practică asociată se va desfășura pe o durată de cinci ore academice.

Răspunsul imun al omului la infecția micobacteriană este în general eficace. Valurile epidemice succesive din Europa au contribuit la selecția indivizilor genetic rezistenți, eliminându-i pe cei susceptibili. Evoluția diferită a indicatorilor epidemiologici în diferite regiuni ale globului este explicată prin susceptibilitatea genetică a rasei negroide și a aborigenilor americani.

Reacția organismului față de infecția micobacteriană este explicată prin fenomenul Koch descris de Robert Koch în 1891. La cobai, inocularea subcutanată a unei doze de bacili virulenți determină apariția peste 2 săptămâni a unui nodul, care evoluează spre ulcerare cu eliminarea unor mase cazeoase. Cobaiul prezintă toate semnele clinice ale unei tuberculoze active: pierderea poftei de mâncare, slăbire, apatie, febră, tahipnee și cașexie. Dacă o nouă inoculare se efectuează peste cel puțin 8 săptămâni în alt punct al corpului, reacțiile apărute sunt diferite de prima inoculare. Peste 24-48 de ore se constituie un nodul necrotic, care elimină cazeum și se vindecă printr-o escară. Ulcerația locală se vindecă

spontan. Diferențele în evoluția leziunilor demonstrează apariția hipersensibilității întârziate, care conferă o rezistență imună față de o nouă infecție. Aceasta hipersensibilitate face ca răspunsul la agentul patogen să fie rapid și brutal cu necroză tisulară acută, iar rezistența imună contribuie la blocarea infecției la locul pătrunderii în organism. Substratul morfologic al fenomenului Koch reprezintă răspunsul mediat celular. Celulele imune efectoare implicate în fenomenul Koch sunt monocitele circulante, care au migrat în țesutul inoculat și s-au transformat în macrofage, celulele epitelioide și celulele gigante Langhans, cât și limfocite T (fenotip CD4 și CD8). Localizarea în cocardă a acestor celule este caracteristică granulomului tuberculos. Centrul granulomului este format din necroza cazeoasă, înconjurată de o coroană de macrofage, celule epitelioide, celulele gigante Langhans și limfocite. Macrofagele localizate în granulom se diferențiază în celule epitelioide, celule gigante Langhans și macrofage spumoase. La secțiune transversală, necroza de cazeificare este înconjurată de o coroană de celule gigante Langhans, spre periferie – macrofage, celule epitelioide, limfocite, iar marginal limfocite B și leucocite neutrofile. Centrul de necroză cazeoasă reprezintă o leziune necrotică a țesutului cu o concentrație redusă a oxigenului. Hipoxia din necroza cazeoasă formează un mediu nefavorabil pentru creșterea și multiplicarea micobacteriilor. Macrofagele spumoase se localizează la linia de demarcare a necrozei de cazeificare cu componenta celulară. Inducerea formării macrofagelor spumoase este realizată de acizii micolici din peretele micobacterian. După fagocitarea micobacteriilor, macrofagele spumoase își pierd capacitatea de fagocitoză și degradare enzimatică, însă sunt secrete de factori de necroză tumorală. Prin intermediul citokinelor secrete macrofagele spumoase stimulează necroza tisulară. Sub acțiunea mediului intracelular hipoxic micobacteriile fagocitate în macrofagele spumoase sunt induse în starea dormandă, numită și latentă. În anumite condiții macrofagele spumoase își pierd capacitatea de menținere a infecției în stare latentă și permit diseminarea bacililor activi în organism. Complexul limfocitar al granulomului tuberculos este format din limfocitele T CD4, limfocitele T CD8 și limfocitele B. Odată cu constituirea



hipersensibilității mediate celular se produce absorbția lichidului intercelular, îngroșarea maselor caseoase și depunerea sărurilor de calciu. La periferia granulomului crește numărul fibroblaștilor și colagenului cu formarea capsulei. În decurs de 5-10 ani granulomul este complet înlocuit de un țesut conjunctiv împregnat cu săruri de calciu și se constituie calcinatul. În calcinate micobacteriile se transformă în forma latentă L, care mențin infecția tuberculoasă în stare dormandă. Sub acțiunea unui spectru larg de factori de risc imunosupresivi micobacteriile pot trece din forma latentă într-o formă activă. Clinic apar semnele de intoxicație tuberculoasă.

Infecția și îmbolnăvirea la om are un caracter ciclic. Pătrunderea micobacteriilor pe cale aeriană în alveolele pulmonare al unui individ neinfecat determină dezvoltarea peste 3-8 săptămâni a unei leziuni, care se numește afectul primar sau șancrul de inoculare. Urmează afectarea căilor limfatice cu constituirea limfangitei și adenopatiei intratoracice. Concomitent organismul dobândește reacția imună de hipersensibilitate întârziată. Metoda imunologică ce stabilește apariția alergiei la antigenele micobacteriene este testul cutanat la tuberculină. Rezultatul pozitiv sau hiperergic și virajul tuberculinic identifică infecția tuberculoasă, fără a o diferenția de boala activă.

Infecția tuberculoasă latentă (ITL) este o stare a organismului în care micobacteriile sunt menținute în stare dormandă, iar individul este convențional sănătos. Indicatorii prezenței ITL sunt rezultatul pozitiv/hiperergic al testului tuberculinic, virajul tuberculinic, rezultatul pozitiv al testului IGRA de diagnostic imunologic *in vitro* cu eliberare de interferon  $\gamma$ .

Persoanele infectate nu sunt infecțioase și contagioase, însă sub influența unui complex de factori de risc pot reactiva infecția, dezvoltând boala activă. Au fost formulate câteva criterii de diferențiere a ITL și a tuberculozei active, și anume: aspectul clinic al pacientului, rezultatele testelor de laborator - microbiologic, radiologic, imunologic, cât și necesitatea tratamentului antituberculos (tabel 3).

Persoana infectată este asimptomatică, rezultatele testelor de laborator sunt negative, examenul radiologic este normal, testele imunologice

(testul cutanat la tuberculină, testul de eliberare *in vitro* a interferonului  $\gamma$  (IGRAs)) oferă rezultate pozitive. Pacientul nu necesită tratament anti-tuberculos.

În cazul copiilor care au conctatat intradomiciliar cu persoane bolnave de tuberculoză și au testul cutanat la tuberculină pozitiv sau hiperergic, și nu au fost diagnosticați cu tuberculoza activă vor fi tratați cu tratament chemopreventiv cu izoniazidă 10 mg/kg corp timp de 6-9 luni.

*Tabelul 3*

**Criteriile de diferențiere ale infecției tuberculoase latente de tuberculoză activă**

<b>Criteriul</b>	<b>Infecția tuberculoasă latentă</b>	<b>Tuberculoza activă</b>
<b>Anamneza epidemiologică</b>	Contact tuberculos prezent/absent	Contact tuberculos prezent
<b>Simptomatologia clinică</b>	Asimptomatic	Sindrom de intoxicație prezent Sindrom bronhopulmonar prezent
<b>Testul cutanat tuberculinic 2 UT</b>	Pozitiv/hiperergic	Negativ (fals)/pozitiv/hiperergic
<b>Examenul radiologic</b>	Fără modificări patologice/sechele posttuberculoase	Opacități infiltrative, nodulare, inelare în „zonele de alarmă”, sindromul hilului lărgit, epanșamentul pleural
<b>Examenul microbiologic</b>	BAAR negativ, cultura negativă, GeneXpert MTB/Rif negative	BAAR pozitivă, cultura pozitivă, GeneXpert MTB/Rif pozitiv (sensibil/rezistent)
<b>Tratament</b>	Chimiprofilaxia antituberculoasă	Tratamentul antituberculos conform tipului de caz și spectrului de sensibilitate

Bolnavul de tuberculoză pulmonară prezintă unele manifestări ale sindromului de intoxicație tuberculoasă: astenie, fatigabilitate, anorexie, scădere ponderală, hipoponderabilitate, febră sau subfebrilitate, transpirații profuze și ale sindromului bronhopulmonar: tuse mai mult de 3 săptămâni, hemoptizie, durere toracică, dispnee. Testele microbiologice de laborator și cele molecular genetice pot identifica agentul etiologic, examenul radiologic stabilește forma clinico-radiologică, iar testele imunologice sunt pozitive/hiperergice. În formele severe asociate cu supresiunea severă a

statutului imun, testul cutanat la tuberculină poate fi fals negativ. Pacientul necesită tratament ce corespunde tipului de caz și spectrului de sensibilitate. Absența tratamentului adecvat duce la deces în doi ani.

Aproximativ 90% din persoanele infectate sunt purtătoare a unei infecții latente și nu vor dezvolta tuberculoza activă. Aproximativ 10% din persoanele infectate se vor îmbolnăvi, inclusiv 5% în primii doi ani după infecție și 5% mai târziu. Tuberculoza se dezvoltă la anumiți indivizi susceptibili, a căror predispoziție este determinată de factorii cu risc sporit de îmbolnăvire. Infecția HIV constituie cel mai important factor de risc pentru îmbolnăvire de tuberculoză. S-a constatat că persoana trăiește cu HIV, însă moare de tuberculoză. Riscul anual pentru tuberculoză al persoanei coinfectate este de 7-10%. Bolnavii de diabet zaharat, insuficiență renală cronică în stadiul terminal, patologii neoplazice și pacienții tratați cu medicamente imunosupresive (corticosteroizi, chimioterapie, tratament cu imunomodulatoare, radioterapie) sunt susceptibili de a se îmbolnăvi de tuberculoză. Afecțiunile respiratorii nespecifice reduc clearance-ul mucociliar și rezistența nespecifică a aparatului respirator. În consecință, apare un risc crescut atât pentru infecție, cât și pentru îmbolnăvire. Patologiile aparatului gastrointestinal, care se asociază cu maldigestie și malabsorbție, de asemenea, determină un risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză. Cauzele maldigestiei prin afecțiuni gastrice sunt: gastrectomia, gastroenteroanastomoza și sindromul Zollinger Ellison. Cauzele biliare ale maldigestiei sunt bolile hepatice cronice și obstrucțiile biliare cronice. Cauzele pancreatice ale maldigestiei sunt pancreatita cronică, mucoviscidoza (fibroza chistică a pancreasului). Deficitul de enzime intestinale, boala celică, boala Crohn, sindromul de intestin scurt (postchirurgical, fistule enterocolice, by-pass intestinal) reprezintă cauzele intestinale ale maldigestiei.

Pentru îmbunătățirea controlului infecției tuberculoase la nivel național au fost definite grupurile cu risc sporit de infecție și grupurile cu risc sporit de îmbolnăvire. Din grupurile cu risc sporit de infecție fac parte contactii cu bolnavii de tuberculoză și unele grupuri periclitante, de

exemplu, personalul instituțiilor medico-sanitare care oferă servicii pacienților cu tuberculoză. Grupurile cu risc sporit de îmbolnăvire prin mecanismul progresiei ITL în boală activă sunt formate din persoanele coinfectate TB/HIV, persoanele cu sechele posttuberculoase, pacienții cu tratament cortizonic, chimioterapic sau imunomodulatoare, pacienții supuși radioterapiei, bolnavii de diabet zaharat, pacienții cu boli ale sistemului digestiv, aparatului respirator, boli renale în stadii terminale și afecțiuni psihice.

### **Sinteza informației din capitolul 5**

- Tuberculoza este o boală cu tropism limfatic, deoarece afectează celulele implicate în răspunsul imun celular (limfocitele, plasmocitele).
- Criteriul morfologic al inflamației tuberculoase este granulomul tuberculos definit de Robert Koch în 1882.
- Evenimentul declanșator al inflamației tuberculoase este hipersensibilitatea întârziată (reacția imună de tip IV).
- Elementele celulare componente al granulomului tuberculos sunt monocitele circulante care au migrat în țesutul inoculat și s-au transformat în macrofage, celule epitelioid și celule gigante Langhans, cât și limfocite T (fenotip CD4 și CD8).
- La secțiune transversală, în granulomul tuberculos se vizualizează necroza de cazeificare, înconjurată de o coroană de celule gigante Langhans, spre periferie – macrofage, celule epitelioid, limfocite, iar marginal - limfocite B și leucocite neutrofile.
- Centrul de necroză cazeoasă reprezintă o leziune necrotică a țesutului, ce diferențiază granulomul tuberculos de cel tuberculoid. În granulomul tuberculoid nu se evidențiază necroza de cazeificare.
- O treime din populația globală cantonează infecția tuberculoasă în stare latentă, aceasta fiind o stare a organismului în care micobacteriile sunt menținute în stare dormandă.

- Infecția tuberculoasă latentă se stabilește prin rezultatul pozitiv/hiperergic al testului tuberculinic, virajul tuberculinic, rezultatul pozitiv al testului IGRA.
- Pacientul simptomatic prezintă semnele clinice ale sindromului de intoxicație tuberculoasă: astenie, fatigabilitate, anorexie, scădere ponderală, hipoponderabilitate, febră sau subfebrilitate, transpirații profuze și ale sindromului bronhopulmonar: tuse mai mult de 2 săptămâni, hemoptizie, durere toracică, dispnee.

## TESTE PENTRU AUTOEVALUAREA CUNOȘTIȘTELOR

La orele practice, studentul este evaluat în baza unei lucrări de control, a activității la patul pacientului, a cunoștințelor practice la acest subiect și a rezolvării situațiilor clinice.

La examen, studentul este evaluat în baza unui test și a studiului de cazuri clinice.

Testele și cazurile clinice expuse în continuare sunt utile pentru pregătirea individuală a studenților prin verificarea cunoștințelor și a asimilării informațiilor.

Probele pentru autoevaluarea cunoștințelor sunt distribuite în mod aleator în teste cu răspuns complement simplu (CS) și complement multiplu (CM)

### 1. Specificați definiția corectă a prevalenței tuberculozei (CS):

- 1) Numărul cazurilor noi de tuberculoză și recidivelor înregistrate pe durata unui an raportat la 100.000 de locuitori.
- 2) Numărul tuturor cazurilor de tuberculoză înregistrate pe durata unui an raportat la 100.000 de locuitori.
- 3) Numărul deceselor de tuberculoză înregistrate pe durata unui an raportat la 100.000 de locuitori.
- 4) Numărul cazurilor noi de tuberculoză înregistrate pe durata unui an raportat la 100.000 de locuitori.
- 5) Numărul tuturor cazurilor investigate radiologic pentru diagnosticul tuberculozei.

### 2. Identificați definiția corectă a mortalității prin tuberculoză (CS):

- 1) Numărul persoanelor decedate de tuberculoză în condiții de spitalizare înregistrate pe durata unui an raportat la 100.000 de locuitori.
- 2) Numărul bolnavilor de tuberculoză decedați de alte cauze decât de progresia tuberculozei înregistrate pe durata unui an raportat la 100.000 de locuitori.

- 3) Numărul persoanelor decedate prin progresia tuberculozei înregistrate pe durata unui an raportat la 100.000 de locuitori.
  - 4) Numărul persoanelor diagnosticate cu tuberculoză post-mortem pe durata unui an raportat la 100.000 de locuitori.
  - 5) Numărul cazurilor care au inițiat tratamentul antituberculos și au decedat de tuberculoză pe durata unui an raportat la 100.000 de locuitori.
3. Căile de pătrundere a *Mycobacterium tuberculosis* în organismul uman sunt cele enumerate, afară de (CS):
- 1) Aeriană.
  - 2) Cutanată/mucoasă.
  - 3) Transplacentară.
  - 4) Sexuală.
  - 5) Digestivă.
4. Identificați particularitățile persoanelor în organismul cărora se cantonează infecția tuberculoasă latentă (CS):
- 1) Sunt asimptomatici.
  - 2) Acuză o simptomatologie diminuată.
  - 3) Au rezultate pozitive la examinările microbiologice.
  - 4) Necesită tratament antituberculos.
  - 5) Sunt imunosupresați.
5. Identificați definiția corectă a incidenței globale a tuberculozei (CS):
- 1) Numărul recidivelor înregistrate pe durata unui an raportate la 100.000 de locuitori.
  - 2) Numărul cazurilor noi și al recidivelor înregistrate pe durata unui an raportat la 100.000 de locuitori.
  - 3) Numărul cazurilor noi confirmate bacteriologic pe durata unui an raportat la 100.000 de locuitori.
  - 4) Numărul cazurilor care au inițiat tratamentul antituberculos pe durata unui an raportat la 100.000 de locuitori.
  - 5) Numărul deceselor înregistrate pe durata unui an raportat la 100.000 de locuitori.

- 6.** Lui Robert Koch i se atribuie (CM):
- 1) Descoperirea agentului etiologic al tuberculozei.
  - 2) Extracția tuberculinei din cultura micobacteriană.
  - 3) Stabilirea zilei de 24 martie ca zi mondială de luptă contra tuberculozei.
  - 4) Descoperirea primului medicament contra tuberculozei.
  - 5) Inițierea vaccinării contra tuberculozei.
- 7.** Țintele strategie *End TB* sunt (CM):
- 1) Eradicarea tuberculozei la nivel mondial.
  - 2) Reducerea numărului de decese cauzate de tuberculoză cu 95% până în 2035 comparativ cu 2015.
  - 3) Reducerea incidenței tuberculozei cu 90% până în 2035 comparativ cu 2015.
  - 4) Creșterea nivelului de trai al populației.
  - 5) Reducerea la zero a numărului de familii afectate de costurile catastrofale ale tuberculozei.
- 8.** Enumerați cauzele agravării situației epidemiologice a tuberculozei în Republica Moldova (CM):
- 1) Degradarea nivelului de trai al populației.
  - 2) Migrația masivă a populației în căutarea unui loc de muncă.
  - 3) Numărul extins al persoanelor încarcerate sau cu istoric de detenție.
  - 4) Numărul mare al surselor de infecție cu tuberculoză drog-rezistentă.
  - 5) Implementarea Programului Național de Control al Tuberculozei.
- 9.** Agentul etiologic care provoacă tuberculoza la oameni este (CM):
- 1) *Mycobacterium tuberculosis hominis*.
  - 2) *Mycobacterium tuberculosis africanum*.
  - 3) *Mycobacterium bovis*.
  - 4) *Mycobacterium avium intracellulare*.
  - 5) *Mycobacterium microti*.



- 10.** *Mycobacterium tuberculosis* este sensibil la (CM):
- 1) Fierbere, pasteurizare.
  - 2) Uscare.
  - 3) Dezinfectanți chimi clorurați.
  - 4) Raze ultraviolete.
  - 5) Umiditate.
- 11.** Particularitățile micobacteriei tuberculozei sunt (CM):
- 1) Bacil acido-alcool-rezistent.
  - 2) Bastonaș roz la colorație Ziehl Neelson.
  - 3) Aerob.
  - 4) Anaerob.
  - 5) Sporulat.
- 12.** Micobacteriile non-tuberculoase provoacă (CM):
- 1) Micobacterioze.
  - 2) Tuberculoză.
  - 3) Limfadenite, afectarea pielii și țesuturilor moi, infecții pulmonare.
  - 4) Afecțiuni generalizate.
  - 5) Lepră.
- 13.** Rezistența nespecifică a arborelui respirator contra infecției cu *Mycobacterium tuberculosis* constă în (CM):
- 1) Clearance-ul mucociliar.
  - 2) Pasajul nazal.
  - 3) Reflexul tusiv și strănutul.
  - 4) Secreția IgA.
  - 5) Secreția de anticorpi împotriva antigenelor micobacteriene.
- 14.** Surse de infecție cu *Mycobacterium tuberculosis* pot fi (CM) :
- 1) Pacientul afectat de tuberculoză pulmonară.
  - 2) Pacientul afectat de tuberculoză extrapulmonară.
  - 3) Bovinele cu mastită tuberculoasă.
  - 4) Șoarecii și șobolanii.
  - 5) Insectele.

**15.** Factorii care cresc riscul transmiterii infecției tuberculoase sunt (CM):

- 1) Susceptibilitatea individului expus la infecție.
- 2) Contagiozitatea sursei de infecție.
- 3) Factorii de mediu.
- 4) Istoricul de tuberculoză în antecedente.
- 5) Statutul igienico-sanitar al populației.

**16.** Identificați afirmațiile corecte despre calea digestivă de transmitere a infecției tuberculoase (CM):

- 1) Este calea principală a transmiterii infecției cu *Mycobacterium bovis*.
- 2) Bovinele, de regulă, sunt afectate de mastita tuberculoasă.
- 3) Este o cale excepțională de transmitere a infecției de la mamă la sugar.
- 4) Este identificată într-o proporție mare de cazuri din Republica Moldova.
- 5) A fost eradicată datorită testării tuberculinice a tuturor bovinelor.

**17.** Riscul de infecție cu *Mycobacterium tuberculosis* depinde de (CM):

- 1) Localizarea tuberculozei la sursa de infecție.
- 2) Gradul de emisie a bacililor acido-alcoolo-rezistenți de la sursa de infecție.
- 3) Statutul comorbid al sursei de infecție.
- 4) Tipul contactului cu sursa de infecție.
- 5) Frecvența contactului și durata acestuia.

**18.** Grupele de vârstă cu cea mai mare receptivitate la infecția tuberculoasă sunt (CM):

- 1) Copiii în vârstă de 1-4 ani inclusiv.
- 2) Adolescenții cu vârsta între 14 și 18 ani.
- 3) Persoanele cu vârsta peste 65 de ani.
- 4) Adulții în vârstă între 25 și 34 de ani.
- 5) Nou-născuții.

**19.** Vulnerabilitatea unei populații față de infecția tuberculoasă este determinată de (CM):

- 1) Factorii socioeconomi.

- 2) Grupele de vârstă.
- 3) Rezistența imună.
- 4) Comorbidități.
- 5) Localizarea geografică.

**20.** Bolile asociate care cresc riscul îmbolnăvirii de tuberculoză sunt cele enumerate, exceptând (CM):

- 1) Diabetul zaharat.
- 2) Hepatitele B, C și/sau D.
- 3) Afecțiunile psihice.
- 4) Tratamentul imunosupresiv.
- 5) Bolile neoplazice.

**21.** Factorii sociali care cresc riscul îmbolnăvirii de tuberculoză sunt (CM):

- 1) Statutul economic redus: șomajul, veniturile mici, migrația.
- 2) Absența asigurării medicale și altor bariere în acordarea asistenței medicale.
- 3) Statutul social asociat unui standard igienico-sanitar jos.
- 4) Statutul social al persoanelor cu venituri mari.
- 5) Boli asociate și vârste cu risc fitziogenic crescut.

**22.** Factorii profesionali asociați unui risc mărit de îmbolnăvire sunt (CM):

- 1) Silicoza.
- 2) Antracoza.
- 3) Activitatea profesională în instituții medico-sanitare specializare.
- 4) Profesarea în instituții antepreșcolare și preșcolare.
- 5) Activitatea de antreprenariat.

**23.** Grupurile cu risc sporit de infecție includ (CM):

- 1) Contactii cu bolnavii de tuberculoză.
- 2) Persoanele care profesază în instituțiile medico-sanitare cu profil ftizio pneumologic.
- 3) Persoanele care lucrează în sfera deservirii publice.
- 4) Persoanele care profesază în spitale de profil somatic.
- 5) Cadrele didactice ale instituțiilor școlare.

**24.** Identificați criteriile de diferențiere ale infecției tuberculoase latente și tuberculoză boală (CM):

- 1) Clinice.
- 2) Microbiologice.
- 3) Imunologice.
- 4) Radiologice.
- 5) Psihologice.

**25.** Identificați elementele componente ale granulomului tuberculos (CM):

- 1) Limfocitele.
- 2) Celulele epitelioide.
- 3) Eozinofilele.
- 4) Necroza de cazeificare.
- 5) Celulele gigante multinucleate Langhans.

**26.** Identificați afirmațiile corecte (CM):

- 1) Peste 90% din persoanele infectate cu *Mycobacterium tuberculosis* nu se vor îmbolnăvi niciodată.
- 2) Aproximativ 5% din cei infectați se vor îmbolnăvi în primii 2 ani după infecție.
- 3) Persoanele care posedă infecția tuberculoasă latentă sunt infecțioase și contagioase.
- 4) Aproximativ 5% din cei infectați se vor îmbolnăvi peste 2 ani de la infecție.
- 5) Riscul anual de îmbolnăvire de tuberculoză la pacienții co-infecțați TB/HIV este de 7-10%.

**27.** Toate afirmațiile care caracterizează infecția tuberculoasă latentă sunt corecte, cu excepția (CM):

- 1) Urmează pătrunderii micobacteriilor tuberculozei în alveolele pulmonare.
- 2) Este rezultatul dezvoltării hipersensibilității întârziate.
- 3) Este identificată utilizând metodele imunologice.

- 4) Este cauzată de micobacterii în stare activă.
- 5) Infecția tuberculoasă latentă niciodată nu va reactiva.

**28.** Riscul transmiterii micobacteriei tuberculozei crește prin intervenția factorilor (CM):

- 1) Igiena precară a tusei.
- 2) Ventilarea naturală insuficientă.
- 3) Iluminarea naturală insuficientă.
- 4) Ventilarea cu circuit închis de aer.
- 5) Manopera greșită a speciimenelor recoltate de la pacient.

**29.** Enumerați factorii socioeconomiici de risc (CM) :

- 1) Contactul cu pacientul de tuberculoză.
- 2) Diabetul zaharat.
- 3) Nivelul redus al statutului economic.
- 4) Migrația.
- 5) Perioada de vârstă pubertară.

**30.** Enumerați factorii medico-biologici de risc, cu excepția (CM):

- 1) Astm bronșic.
- 2) Grupe de vârstă cu risc fiziogen.
- 3) Persoanele fără loc de trai.
- 4) Sarcina.
- 5) Detenția.

## Lucrare practică

*Acest compartiment are menirea de a pune în aplicare definițiile și formulele furnizate în ghidul metodologic. Metoda de calcul este standardizată și este expusă în capitolul 1. Au fost utilizate numere aleatorii pentru a le pune în aplicare.*

1. În municipiul Chișinău, în 2014, au fost înregistrați 956 de pacienți cu tuberculoză (cazuri noi, recidive, recuperați după pierdere din supra-veghere, după eșec și prin transfer de peste hotare). Calculați prevalența tuberculozei în populația municipiului Chișinău, știind că numărul total al populației municipiului a fost de aproximativ 956.000 de persoane.
2. În municipiul Bălți, în 2015, au fost înregistrate 734 de cazuri și recidive. Calculați incidența globală, știind că numărul total al populației municipiului a fost de 146.000 de persoane.
3. În 2013, în toate raioanele Republicii Moldova au fost notificate 2.233 de cazuri noi de tuberculoză. Calculați incidența, știind că numărul total estimat al populației din Republica Moldova, domiciliată în raioane, a fost de 2.596.511 persoane.
4. Calculați incidența tuberculozei la copiii (0-17 ani 11 luni 29 zile) domiciliați în Chișinău în 2015, dacă se cunoaște că au fost identificați 49 de copii, iar populația pediatrică a municipiului a constituit 153.000 de copii.
5. În 2015, în Republica Moldova au decedat 406 persoane prin progresia tuberculozei. Calculați mortalitatea, dacă numărul total estimat al populației din Republica Moldova a fost de 4.000.600 de persoane.
6. Calculați incidența tuberculozei multidrog-rezistente la cazurile noi și recidive în municipiul Bălți în 2015, dacă au fost înregistrate 26 de cazuri de tuberculoză multidro-rezistentă, iar populația estimativă a constituit 152.941 de persoane.

7. Calculați incidența recidivei tuberculozei în municipiul Chișinău în 2015, dacă se cunoaște că au fost diagnosticați cu recidivă 187 de pacienți, iar numărul total al populației domiciliată în municipiu a constituit 984.000 de persoane.
8. Calculați ponderea pacienților co-infecția TB/HIV printre cazurile noi și recidive în 2015 în municipiul Chișinău, dacă se cunoaște că au fost înregistrate 624 de cazuri noi și recidive, inclusiv 76 cu co-infecția TB/HIV.
9. Calculați ponderea pacienților - cazurilor noi confirmate microbiologic (microscopie, cultură sau GeneXpert MTB/Rif) în 2015 în municipiul Chișinău, dacă se cunoaște că au fost înregistrate 478 de cazuri noi, dintre care 263 au fost confirmate microbiologic.
10. Calculați rata succesului terapeutic la toate cazurile notificate cu tuberculoză convențional sensibilă în 2014 în municipiul Chișinău, dacă se cunoaște că 775 de pacienți au inițiat tratamentul, iar la finele lui au fost definiți „vindecați” sau „pacienți cu tratament încheiat” 555 de pacienți.
11. Calculați rata succesului terapeutic la toate cazurile notificate cu tuberculoză drog-rezistentă în 2012 în municipiul Bălți, dacă se cunoaște că 196 de pacienți au inițiat tratamentul, iar la finele lui au fost definiți „vindecați” sau „pacienți cu tratament încheiat” 114 pacienți.
12. Calculați ponderea bolnavilor decedați prin progresia tuberculozei diagnosticați cu co-infecția TB/HIV în municipiul Chișinău în 2015, dacă se cunoaște că numărul total al persoanelor decedate de tuberculoză a constituit 80, iar 30 dintre aceștia au fost diagnosticați cu co-infecția TB/HIV.
13. Calculați ponderea bolnavilor de tuberculoză multidrog-rezistentă decedați prin progresia tuberculozei, dacă se cunoaște că numărul total al persoanelor decedate de tuberculoză a constituit 80, iar 24 dintre aceștia au fost diagnosticați cu tuberculoză multidrog-rezistentă.

14. Stabiliți ponderea bărbaților afectați de tuberculoză (cazuri noi, recidive, recuperări după pierdere din supraveghere, eșec terapeutic, transferat de peste hotare) în 2015 în raioanele republicii, dacă se cunoaște că numărul total al pacienților a constituit 3.082 de pacienți, dintre care 2.343 de bărbați. Calculați raportul bărbați/femei în cohorta cazurilor cu tuberculoză.
15. Calculați ponderea pacienților - cazuri noi și recidive investigate pentru markerii HIV, dacă se cunoaște că 3.599 de cazuri au fost notificate și 3.527 au fost investigate pentru markerii HIV.
16. Calculați ponderea tuberculozei multidrog-rezistente în Republica Moldova în 2015 printre cazurile care urmează tratament antituberculos repetat, dacă se cunoaște că numărul cazurilor cu tuberculoză multidrog-rezistentă este 643, dintre care 418 au urmat tratament anti-tuberculos în antecedente.



## STUDII DE CAZURI CLINICE

### Studiul de caz clinic 1

O tânără de 18 ani, studentă la colegiu, a fost diagnosticată cu tuberculoză pulmonară. Din anamneză s-a stabilit că pacienta a fost în contact permanent cu tatăl său bolnav de tuberculoză multidrog-rezistentă, tratat în condiții de ambulator pe toată durata bolii, tratament finalizat acum 2 ani. Cu zece zile înaintea stabilirii diagnosticului de tuberculoză, pacienta a suportat o infecție respiratorie superioară după o expunere la frig. A acuzat febră 39,7°C, transpirații profuze, tuse și expectorații mucoase, inapetență.

A urmat tratament antibiotic de spectru larg, antiinflamatoare și vitaminoterapie. Starea pacientei s-a ameliorat ne semnificativ. A fost realizată radiografia cutiei toracice, care a identificat pattern-ul imagistic al tuberculozei diseminate acute (miliare). Pacienta a fost investigată microbiologic, toate examenele au dat rezultate negative. Testul cutanat la tuberculină a identificat o papulă de 8 mm, având o cicatrice postvaccinală de 5 mm.

- Identificați care au fost factorii de risc de îmbolnăvire de tuberculoză la pacienta evaluată.
- Identificați particularitățile gestionării cazului și erorile comise.
- Comentați rezultatele examenelor de laborator și semnificația acestora.

### Studiul de caz clinic 2

O femeie de 45 de ani, asistentă medicală încadrată într-un spital de boli somatice, locuiește într-un apartament cu 2 camere împreună cu familia sa formată din soț și un fiu de 14 ani. Pentru artrita reumatoidă urmează un tratament cronic cu anti-inflamatoare non-steroidiene și preparate imunomodulatoare, cu menținerea în artritei într-o stare de remisie. De mai mult de un an, starea generală a pacientei s-a deteriorat cu apariția unei astenii profunde, pierderea în greutate (greutatea actuală 52 kg și înălțimea 168 cm), tuse, expectorații muco-purulente, creșterea intensității dispneei. S-a adresat medicului de familie pentru investigații. S-a stabilit o stare generală de gravitate medie, subnutriție, paliditate, la

auscultație raluri subcrepitante în treimea superioară a hemitoracelui drept. Examenul radiologic convențional al cutiei toracice a determinat pattern-ul imagistic al unei cavități cu pereți groși în parenchimul pulmonar, microopacități în parenchimul adiacent și îngroșarea desenului peribronhovascular. Examenul microbiologic a identificat bacili acido-alcoolo-rezistenți. Metoda molecular genetică a stabilit un rezultat pozitiv și sensibil la rifampicină. Pacienta a fost spitalizată într-un serviciu specializat în tuberculoză pentru inițierea tratamentului antituberculos.

- Identificați care au fost factorii de risc la pacienta evaluată și mecanismul prin care au influențat îmbolnăvirea de tuberculoză.
- Identificați particularitățile gestionării cazului și erorile comise.
- Comentați rezultatele examenelor de laborator și semnificația acestora.

### **Studiul de caz clinic 3**

Un bărbat de 37 de ani, muncitor necalificat în construcții civile, locuiește cu familia sa formată din soție și 2 copii într-un apartament cu 2 camere. Este fumător de 20 PA (Pachete/An), cu un consum zilnic de 20 de țigări. Este consumator ocazional de alcool. Și-a desfășurat activitatea profesională în spații deschise. De mai mult de 6 luni tușește, expectorează spută muco-purulentă, de o săptămână a observat striuri de sânge, fapt ce l-a făcut să se adreseze la medicul de familie. Alte acuze nu le percepe. La examenul obiectiv a fost identificată o stare generală moderat alterată, pacient normoponderal (greutatea actuală 78 kg, înălțime 171cm), auscultativ raluri subcrepitante difuz audibile la nivelul hemitoracelui drept. La examenul obiectiv a fost identificat pattern-ul unei opacități infiltrative, neomogene, cu margini neclare, localizată în segmentele 1, 2 și 6 al plămânului drept și microopacități de diseminatie în segmentele de vecinătate. La examenul microscopic au fost identificați bacili acido-alcoolo-rezistenți. Metoda molecular genetică GeneXpert MTB/Rif a stabilit un rezultat pozitiv și rezistent la rifampicină. Pacientul a fost spitalizat în serviciul specializat în managementul tuberculozei multidrog-rezistente pentru inițierea tratamentului antituberculos.

- Identificați care au fost factorii de risc de îmbolnăvire de tuberculoză.
- Identificați particularitățile gestionării cazului.
- Comentați rezultatele examenelor de laborator și semnificația acestora.

#### **Studiul de caz clinic 4**

Un bărbat de 45 de ani, fără loc stabil de trai și șomer, s-a adresat serviciului de urgență, acuzând hemoptizii frecvente, astenie severă, febră versperală, expectorații mucopurulente, care se mențin mai mult de un an și dispnee la efort mic. Pacientul percepe modificarea timbrului vocii cu o ușoară răgușire de câteva luni. De asemenea, a remarcat apariția durerilor la deglutiție. Este fumător cu un istoric de 25 PA, consumator cronic de alcool și are un scurt istoric de detenție într-un penitenciar din țară. La examenul obiectiv s-a identificat un pacient hipoponderal (greutatea actuală 54 kg, înălțime 168 cm). La auscultație - raluri subcrepitante și crepitante, difuz audibile pe ambele arii pulmonare. La examenul radiologic au fost identificate multiple micro- și macroopacități diseminate pe ambele arii pulmonare, localizate cu predilecție în cele două treimi superioare ale plămânilor. Metoda molecular genetică GeneXpert MTB/Rif a stabilit un rezultat pozitiv și sensibil la rifampicină. A fost transferat pentru inițierea tratamentului într-un spital specializat acordării asistenței medicale pacienților cu tuberculoză.

- Identificați care au fost factorii de risc de îmbolnăvire de tuberculoză și prin ce mecanism au contribui la apariția bolii.
- Identificați particularitățile gestionării cazului.
- Comentați rezultatele examenelor de laborator și semnificația acestora.

#### **Studiul de caz clinic 5**

Un copil de 14 ani locuiește cu părinții într-o casă particulară și este elev la gimnaziul din localitate. Vara venea regulat în vizită la bunici în sat, unde contacta cu unchiul bolnav de tuberculoză și tratat cu multiple întreruperi. După ultima întoarcere din sat, copilul a acuzat dureri toracice

violente la nivelul hemitoracelui stâng, care își modifica intensitatea odată cu schimbarea poziției corpului și se asocia cu tuse chintoasă. Părinții au constatat creșterea temperaturii corpului vespéral și transpirații profuze. Copilului i-au fost administrate antiinflamatoare non-steroidiene, fără ameliorarea simptomatologiei. Părinții au apelat la Serviciul de urgență al Centrului Național de Asistență Medicală. La examenul obiectiv a fost stabilită o stare moderat alterată, matitate la percuția hemitoracelui stâng și absența murmurului vezicular în treimea inferioară a hemitoracelui stâng. S-a efectuat radiografia cutiei toracice convenționale, care a stabilit o opacitate omogenă de intensitate înaltă cu marginea superioară concavă și marginea inferioară aplatizată, cu modificarea aspectului la schimbarea poziției corpului. A fost stabilit diagnosticul de pleurezie și i s-a făcut toracocenteză. A fost extrasă o cantitate de 400 ml de lichid serocitrin. Examenul biochimic al lichidului recoltat a identificat un exudat serocitrin cu reacția Rivalta pozitivă, concentrația LDH mai mare de 200 UI/L, activitatea adenozindezaminazei mai mare de 42 UI/ml, iar ponderea limfocitelor a constituit peste 90% din totalitatea celulelor identificate la examenul microscopic al specimenului recoltat. Metoda molecular genetică GeneXpert MTB/Rif a stabilit un rezultat negativ. S-a suspectat etiologia tuberculoasă a pleureziei și pacientul a fost transferat în secția specializată în tratamentul tuberculozei la copii.

- Identificați care au fost factorii de risc de îmbolnăvire de tuberculoză.
- Identificați particularitățile gestionării cazului.
- Comentați rezultatele examenelor de laborator și semnificația acestora.

## Referințe bibliografice

1. BOTNARU, Victor; coaut. *Pneumologia*. Chișinău: Tipografia „Balacron”, 2018. 732 p. ISBN 978-9975-3255-5-4.
2. CRUDU, Valeriu., ROMANCENCO, Elena. *Diagnosticul microbiologic al tuberculozei*. Chișinău: „Tipografia Elan Poligraf” 2012. 244 p. ISBN 978-9975-66-297-0.
3. EȚCO, Constantin, CALMIC, Varfolomei, BAHNAREL, Ion. Chișinău, *Promovarea sănătății și educația pentru sănătate*. Chișinău: „Epigraf”, 2013. 600 p. ISBN 978-9975-125-30-7.
4. LANGE, Christoph, MIGLIORI, Giovanni. *Tuberculosis*. Sheffield, UK: European Respiratory Society, 2018. 260 p. ISBN: 978-1-84984-100-9
5. SPINEI, Larisa, LOZAN, Oleg, BADAN, Vladislav. *Biostatistica medicală*. Chișinău: Î.S.F.E.P. „Tipografia Centrală”, 2009. 186 p. ISBN 978-9975-78-743-7
6. VILC, Valentina., ALEXANDRU, Sofia, CRUDU, Valeriu, IGNAT, Rodica. *Controlul tuberculozei la nivelul asistenței medicale primare*. Chișinău: Tipografia „Foxtrot”, 2015. 146 p. ISBN 978-9975-120-82-1.
7. *Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova*. Protocol Clinic Național. Tuberculoza la Adult. PCN-123. Chișinău, 2020. 152 p. Disponibil: [https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2021/02/PCN-123-Tuberculoza\\_la\\_adult.pdf](https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2021/02/PCN-123-Tuberculoza_la_adult.pdf)
8. *Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova*. Protocol Clinic Național. Tuberculoza la copil. Chișinău, 2020. 180 p. Disponibil: [https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2021/02/PCN-55-Tuberculoza\\_la\\_copil.pdf](https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2021/02/PCN-55-Tuberculoza_la_copil.pdf)
9. Programul Național de Control al Tuberculozei pentru anii 2011-2015, aprobat prin Hotărârea Guvernului RM nr.1171 din 21.12.2010. In: *Monitorul Oficial al Republicii Moldova*, 2011, Nr. 259-263.
10. Programul Național de Control al Tuberculozei pentru anii 2016-2020, aprobat prin Hotărârea Guvernului RM nr.1160 din 20.10.2016. In: *Monitorul Oficial al Republicii Moldova*, 2016, Nr.369-378.
11. *CENTERS FOR DISEASE CONTROL*. Core Curriculum on Tuberculosis: What the Clinician Should Know. Sixth Edition, 2013. CDC. Disponibil: [https://www.cdc.gov/tb/education/corecurr/pdf/corecurr\\_all.pdf](https://www.cdc.gov/tb/education/corecurr/pdf/corecurr_all.pdf)
12. *International Classification of Diseases*. 11th Revision. The global standard for diagnostic health information. Disponibil: <https://icd.who.int/en>.
13. *Global Laboratory Initiative*. Model TB diagnostic algorithms. Disponibil: [http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/GLI\\_algorithms.pdf](http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/GLI_algorithms.pdf)
14. *WHO*: The immunological basis for immunization series: module 5: tuberculosis, 2011. Disponibil: <https://www.medbox.org/the-immunological-basis-for-immunization-series-module-5-tuberculosis/preview>

15. *WHO*. Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries, 2012. Disponibil: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/77741/9789241504492\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/77741/9789241504492_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
16. *WHO*. Management of tuberculosis and HIV coinfection. Clinical Protocol, 2013. Disponibil: [http://www.euro.who.int/data/assets/pdf\\_file/0004/78124/E90840\\_Chapter\\_4.pdf](http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0004/78124/E90840_Chapter_4.pdf)
17. *WHO*: Guideline: Nutritional care and support for patients with tuberculosis, 2013. Disponibil: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94836/9789241506410\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94836/9789241506410_eng.pdf?sequence=1)
18. *WHO*: Guideline: Nutritional care and support for patients with tuberculosis, 2013. Disponibil: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94836/9789241506410\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94836/9789241506410_eng.pdf?sequence=1)
19. *WHO*: Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2014. Disponibil: [https://www.who.int/tb/publications/pmdt\\_companionhandbook/en/](https://www.who.int/tb/publications/pmdt_companionhandbook/en/)
20. *WHO*: Systematic screening for active tuberculosis: an operational guide, 2015. Disponibil: [https://www.who.int/tb/publications/systematic\\_screening/en/](https://www.who.int/tb/publications/systematic_screening/en/)
21. *WHO*: Chest radiography in tuberculosis detection. Summary of current WHO recommendations and guidance on programmatic approaches, 2016. Disponibil: <https://www.who.int/tb/publications/chest-radiography/en/>
22. *WHO*: Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017. Disponibil: [https://www.who.int/tb/publications/2017/dstb\\_guidance\\_2017/en/](https://www.who.int/tb/publications/2017/dstb_guidance_2017/en/)
23. *WHO*: Latent tuberculosis infection. Updated and consolidated guidelines for programmatic management, 2018. Disponibil: <https://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/>
24. *WHO*. Global tuberculosis report, 2019. Disponibil: <https://www.who.int/tb/publications/en/>

**Notă:** referințele 1- 6 conțin cărți.

Referințele 7-24 conțin ghiduri și materiale informative plasate online.