

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

**FACULTATEA DE REZIDENȚIAT
CATEDRA DE PNEUMOFTIZIOLOGIE**

Evelina LESNIC, Alina MALIC

ACTUALITĂȚI ÎN DIAGNOSTICUL TUBERCULOZEI

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

CHIȘINĂU, 2022

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

**FACULTATEA DE REZIDENȚIAT
CATEDRA DE PNEUMOFTIZIOLOGIE**

Evelina LESNIC, Alina MALIC

ACTUALITĂȚI ÎN DIAGNOSTICUL TUBERCULOZEI

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

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

CZU: 616.24-002.5-07(07)

L 52

Recomandat spre publicare de Comisia științifico-metodică de profil Medicina Internă a Instituției Publice Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, proces-verbal nr. 2 din 04.10.2021.

Autori:

Evelina Lesnic, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Alina Malic, doctor în științe medicale, asistent universitar

Recenzenți:

Vasile Bortă, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Vasile Popa, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Redactor lingvistic: *Elena Junghietu*

În redacția autorului.

Machetare computerizată: *Feodosia Caprari*

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA

Lesnic, Evelina.

Actualități în diagnosticul tuberculozei: 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. – 116 p.: fig., tab.

Bibliogr.: p. 115-116 (24 tit.). – În red. aut. – 100 ex.

ISBN 978-9975-82-257-2.

616.24-002.5-07(07)

L 52

ISBN 978-9975-82-257-2

© CEP *Medicina*, 2022

© Evelina Lesnic, Alina Malic, 2022

CUPRINS

| | |
|--|------------|
| Notă introductivă | 4 |
| TEMA 1. DEPISTAREA TUBERCULOZEI | 6 |
| <i>Depistarea tuberculozei. Definiție și clasificare</i> | 7 |
| <i>Depistarea pasivă. Examinarea pacienților simptomatici.....</i> | 8 |
| <i>Algoritmul de diagnostic al tuberculozei.....</i> | 9 |
| <i>Depistarea activă. Identificarea cazurilor de tuberculoză prin screeningul sistematic.....</i> | 11 |
| <i>Ancheta epidemiologică.....</i> | 13 |
| <i>Fișa de observație a pacientului cu tuberculoză. Instrucțiuni pentru completare.....</i> | 16 |
| <i>Sinteza informației din tema 1.....</i> | 30 |
| TEMA 2. METODELE DE DIAGNOSTIC AL INFECȚIEI TUBERCULOASE LATENTE..... | 33 |
| <i>Patogenia tuberculozei.....</i> | 34 |
| <i>Metodele de diagnostic al infecției tuberculoase latente.....</i> | 38 |
| <i>Metodele serologice de diagnostic al infecției tuberculoase latente</i> | 41 |
| <i>Sinteza informației din tema 2.....</i> | 42 |
| TEMA 3. METODELE DE DIAGNOSTIC AL TUBERCULOZEI ACTIVE..... | 44 |
| <i>Istoricul bolii și examinarea clinică a pacientului. Metode de examinare a pacientului cu tuberculoză.....</i> | 45 |
| <i>Realizarea și evaluarea rezultatelor examenelor de laborator.....</i> | 49 |
| <i>Examenul microscopic. Modalități și principii generale de recoltare, transportare și păstrare a produselor patologice.....</i> | 50 |
| <i>Examenul bacteriologic. Cultivarea micobacteriilor pe medii solide și lichide (Löwenstein-Jensen, BACTEC, MB/BacT).....</i> | 55 |
| <i>Metodele molecular-genetice de identificare a speciilor în cadrul complexului M. tuberculosis: Gen Xpert MTB/RIF, GenoType®MTBDRplus, BD ProbeTec™, spoligotiparea.....</i> | 59 |
| <i>Criteriile de stabilire a diagnosticului de tuberculoză. Clasificarea conform CIM 10.....</i> | 60 |
| <i>Alte metode de investigare a pacientului cu tuberculoză.....</i> | 65 |
| <i>Sinteza informației din tema 3.....</i> | 92 |
| TESTE ȘI CAZURI CLINICE PENTRU AUTOEVALUAREA CUNOȘTINȚELOR..... | 94 |
| BIBLIOGRAFIE..... | 115 |

Notă introductivă

Recomandarea metodică pentru lucrări practice, seminare și lucru individual a fost efectuată în corespundere cu ghidul despre materialele metodico-didactice elaborat de Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Această lucrare are drept scop prezentarea informației în domeniul depistării și diagnosticului tuberculozei 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 actualitățile în diagnosticul tuberculozei.

Scopul lucrării metodice la nivel de cunoaștere a constat în crearea competențelor specifice în domeniul depistării suspecților la tuberculoză, cunoașterea metodelor de examinare a pacienților și a metodelor de diagnostic a tuberculozei. La nivel de aplicare, scopul lucrării metodice a constat în efectuarea practică a tuturor etapelor necesare pentru formularea diagnosticului de tuberculoză, precum colectarea anamnezei, realizarea examenului fizic, interpretarea datelor obiective, indicarea și interpretarea rezultatelor examenelor paraclinice cu formularea diagnosticului definitiv.

Obiectivele recomandării metodice au corespuns cu cele din curriculumul disciplinei și au fost:

- Studiarea căilor de depistare a persoanelor suspecte la tuberculoză. Definierea căii pasive de depistare și cunoașterea algoritmului de diagnostic al tuberculozei. Definierea căii active de depistare și aplicarea criteriilor de formare a grupelor cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză, a grupelor de persoane care necesită vigilență și a contingentelor periclitante în Republica Moldova.
- Cunoașterea procedurii privind completarea fișei de observație a pacientului cu tuberculoză.

- Descrierea și aplicarea metodelor de examinare a pacienților pentru stabilirea diagnosticului de tuberculoză activă și infecție tuberculoasă latentă.
- Elucidarea noilor metode de diagnostic al tuberculozei active.
- Studiarea altor metode utilizate în investigarea pacientului cu tuberculoză activă.

Conținutul lucrării corespunde cu curriculumul disciplinei și reflectă cunoștințele teoretice și practice pe care trebuie să le posedă 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.

Mulțumim lectorilor acestei recomandări metodice, pentru bunăvoința de a-i fi parcurs rândurile, demonstrându-ne atitudinea deschisă tuturor observațiilor și comentariilor pe seama conținutului ei. Sperăm ca munca depusă pentru elaborarea acestei lucrări nu va fi sămânța aruncată pe piatră și va reprezenta efortul general de luptă împotriva tuberculozei.

Autorii

TEMA I. DEPISTAREA CAZURILOR DE TUBERCULOZĂ

Scopul lucrării practice și seminarului la această temă a constat în crearea competențelor specifice în domeniul depistării persoanelor suspecte și cunoașterea metodelor de examinare a pacienților pentru diagnosticul tuberculozei. La nivel de aplicare, scopul a constat în efectuarea practică a tuturor etapelor de identificare a pacienților din grupurile cu risc sporit de îmbolnăvire, grupurilor cu vigilență sporită și grupurilor periclitante, cât și aplicarea metodelor de investigare a pacienților pentru diagnosticul tuberculozei. Activitatea practică este bazată pe utilizarea metodelor necesare pentru stabilirea diagnosticului, precum colectarea anamnezei, realizarea examenului fizic, interpretarea datelor examenului obiectiv, cât și indicarea și interpretarea rezultatelor investigațiilor necesare pentru stabilirea diagnosticului tuberculozei.

Metodele de instruire utilizate sunt: metoda de învățare bazată pe problemă și metoda raționamentului bazat pe cazul clinic. Studiul de caz va fi folosit pentru dezvoltarea gândirii clinice a studentului. Materialele necesare pentru realizarea lucrării practice sunt: stetoscopul, tensiometrul, termometrul, puls oximetrul, șervețele umede, mănușile, gelul dezinfectant pentru mâini, depresorul de limbă pentru examinarea cavității bucale. Studentul va purta halat alb și mască facială, bonetă și o pereche de botoșei de protecție de unică folosință pentru încălțăminte.

Durata de studiu pentru cursul dedicat diagnosticului tuberculozei constituie o oră academică, iar activitatea practică asociată se va desfășura pe parcursul a șase ore academice.

Subiectele pentru pregătirea individuală

Pentru pregătirea individuală a studentului în baza materialului expus au fost propuse următoarele subiecte:

- Metodele de depistare a tuberculozei. Depistarea pasivă și activă.
- Factorii de risc de îmbolnăvire de tuberculoză. Grupurile cu risc sporit de îmbolnăvire. Grupurile cu vigilență sporită. Contingen-

tele periclitante. Examinarea și gestionarea pacienților din grupurile cu risc, grupurile cu vigilență sporită și contingentele periclitante.

- Examinarea pacientului suspect la tuberculoză. Anamneza. Examenul clinic.
- Algoritmul de diagnostic al tuberculozei.
- Fișa medicală a pacientului diagnosticat cu tuberculoză.
- Ancheta epidemiologică. Identificarea contactilor și prioritizarea lor. Managementul contactilor.

Suport teoretic

Depistarea tuberculozei. Definiție și clasificare

Conceptul de eradicare a tuberculozei a fost elaborat în perioada contemporană și este un rezultat al depistării active. În perioada anilor 1970-1990, calea de depistare prioritară a fost cea activă, prin screeningul radiologic al întregii populații adulte 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. Odată cu declanșarea crizei politice și degradarea situației economice a țării, respectiv, sistarea depistării active a întregii populației s-a produs creșterea rapidă a numărului bolnavilor cu forme severe 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*). Strategia DOTS a fost bazată pe calea pasivă de depistare prin examinarea microbiologică a pacienților simptomatici. Un accent deosebit a fost pus pe dotarea laboratoarelor micobacteriologice de referință cu utilaj performant. Punerea în aplicare la nivel național a strategiei STOP TB, începând cu 2008, a contribuit la stabilizarea situației epidemiologice și regresia indicatorilor epidemiologici.

Depistarea tuberculozei constă în aplicarea măsurilor medico-sanitare, care ar evidenția persoana suspectă la tuberculoză, pentru inițierea promptă a tratamentului antituberculos. În dependență de modul de realizare, deosebim calea pasivă și calea activă de depistare:

- Depistarea pasivă este examinarea pacienților cu simptome sugestive pentru tuberculoză.
- Depistarea activă este examinarea anuală a anumitor grupuri ale populației care au risc de îmbolnăvire de tuberculoză.

Depistarea pasivă. Examinarea pacienților simptomatici

Conform recomandărilor protocolului clinic în vigoare depistarea suspecților la tuberculoză se va realiza preponderent pe cale pasivă. Depistarea pasivă constă în adresarea directă a bolnavului simptomatic la serviciul de asistență medicală primară. Medicul de familie efectuează evaluarea primară, apoi redirecționează pacientul la serviciul specializat în ftiziopneumologie pentru investigare și stabilirea diagnosticului de tuberculoză.

Depistarea pasivă constă în examinarea bolnavului cu simptomatologie respiratorie: tuse persistentă mai mult de 2-3 săptămâni, expectorațiile mucoase sau mucopurulente, hemoptizie, dispnee progresivă, dureri toracice. Sunt supuși examinării și pacienții cu semne clinice ale sindromului de intoxicație: astenie, scădere în greutate, inapetență, febră sau subfebrilitate vespérală, transpirații profuze nocturne.

Persoanelor simptomatice li se efectuează obligatoriu examenul obiectiv, hemoleucograma, testarea la marcherii HIV, examenul microscopic al sputei pentru identificarea bacililor acido-alcool-rezistenți și testul molecular genetic GeneXpert MTB/RIF, examenul bacteriologic cu testarea sensibilității la medicamentele antituberculoase de linia întâi, examenul radiologic al cutiei toracice în două incidențe și examinările paraclinice pentru investigarea altor organe și sisteme.

Toți pacienții cu simptomatologie sugestivă pentru tuberculoză vor fi examinați prin metoda microscopică a sputei pentru identificarea baci-

lilor acido-alcool-rezistenți și testul GeneXpert MTB/RIF. Pentru aceasta se recoltează prima probă în ziua adresării pacientului la medic, iar a doua probă se recoltează în dimineața zilei următoare și este cunoscută ca „proba matinală”. Cazurile vor fi notificate conform gradului de eliminare a bacililor: negativ, slab pozitiv (+), moderat pozitiv (2+), intens pozitiv (3+). Toate cazurile cu rezultat pozitiv la examenul microscopic sau la testul GeneXpert MTB/RIF sunt supuse examenului bacteriologic prin metode culturale convenționale (Löwenstein Jensen și BACTEC) din aceeași probă a sputei și testarea ulterioară a sensibilității la medicamentele antituberculoase de linia 1. Examinările suplimentare recomandate individual pacienților sunt fibroscopia bronșică, testul cutanat la tuberculină la copii (vârsta 0-18 ani), tomografia computerizată de înaltă rezoluție, rezonanța magnetică nucleară, explorările funcționale respiratorii și alte investigații recomandate conform indicațiilor medicale. Diagnosticul de tuberculoză este stabilit doar de specialistul pneumoftiziolog.

Algoritmului de diagnostic al tuberculozei

Persoanele cu simptome clinice și/sau imagini radiologice suspecte pentru tuberculoza pulmonară vor fi examinate de către colaboratorii structurilor medico-sanitare primare din unitățile administrativ-teritoriale de referință. Medicii de familie vor direcționa persoanele suspecte către cabinetul de ftiziopneumologie din raionul/municipiul unde locuiesc pentru un consult medical complex. Medicul ftiziopneumolog va indica investigațiile clinice și de laborator necesare pentru diagnosticul tuberculozei. Pentru examinarea microbiologică a acestor pacienți se va indica examenul microscopic al sputei sau altor specimene clinice și metoda molecular-genetică Gene Xpert MTB/RIF. Investigațiile microbiologice vor fi efectuate în centrele de microscopie teritoriale sau departamentale.

De la toți pacienții cu simptome clinice sugestive pentru tuberculoza pulmonară se vor recolta cel puțin 2 probe de spută pentru examinare microbiologică cu scop de diagnostic. Prin metoda microscopică se vor examina ambele probe clinice, iar prin metoda molecular-genetică Gene Xpert MTB/RIF doar una, preferabil cea matinală. Metodele molecular-

genetice Gene Xpert MTB/RIF și Xpert Ultra sunt utilizate pentru diagnosticarea tuberculozei pulmonare și detectarea rezistenței la rifampicină a micobacteriilor din speciunile clinice: spută, masele fecale, speciunile nasofaringiene și gastrice. De asemenea, metodele molecular-genetice sunt utilizate pentru diagnosticarea tuberculozei extrapulmonare și detectarea rezistenței la rifampicină. Pentru confirmarea etiologică a tuberculozei, tuturor pacienților cazuri noi și recidive, înainte de inițierea tratamentului antituberculos li se vor colecta probe clinice pentru cultivarea *M. tuberculosis* pe medii de cultură convenționale (Löwenstein-Jensen și BACTEC) la laboratoarele de referință din zona de deservire.

În cazul unui rezultat Gene Xpert MTB/RIF pozitiv, RIF=REZ (rezistent la rifampicină) se va stabili diagnosticul de TB RR/MDR. În cazurile când rezultatul Gene Xpert MTB/RIF pozitiv, RIF=REZ necesită argumente suplimentare pentru a stabili rezistența la medicamente, se va efectua metoda culturală și molecular-genetică (MTBDR*plus*) din spută, pentru a confirma rezistența la izoniazidă.

Toate cazurile confirmate cu TB RR/MDR prin Gene Xpert MTB/RIF se vor examina prin metoda culturală și molecular-genetică MTBDRsl cu testarea sensibilității la preparatele antituberculoase de linia a doua.

Pacienții cu risc sporit de îmbolnăvire cu tuberculoză multidrog-rezistentă, dar cu rezultatul Gene Xpert MTB pozitiv, RIF=Sensibil se vor testa prin metoda molecular-genetică (MTBDR*plus*) și/sau culturală cu testarea sensibilității la izoniazidă.

Pacienții simptomatici cu rezultate negative la ambele metode- Gene Xpert MTB și metoda molecular-genetică (MTBDR*plus*), care prezintă risc sporit de îmbolnăvire cu tuberculoză multidrog-rezistentă și la care persistă simptomele clinice și/sau imaginile radiologice, se vor testa prin metoda culturală.

Depistarea pasivă și diagnosticul tuberculozei se bazează pe:

- colectarea anamnezei;
- examenul clinic;

- examenul microbiologic al sputei: microscopia frotiului sputei la colorația Ziehl-Neelsen sau fluorocrom, Gene XpertMTB/RIF, metoda culturală cu testarea sensibilității la medicamentele anti-tuberculoase de linia întâi;
- examenul radiologic al cutiei toracice; în două incidente (digitală sau convențională);
- examinările paraclinice pentru alte organe și sisteme;
- consilierea și testarea marcerilor infecției HIV.

Depistarea activă. Identificarea cazurilor de tuberculoză prin screeningul sistematic

Depistarea activă (screeningul sistematic) pentru tuberculoza activă se va efectua prin examinarea anuală a persoanelor din grupele cu risc sporit de îmbolnăvire și a celor din contingentele periclitante. Depistarea activă constă în examinarea radiologică anuală a:

1. grupelor cu risc sporit de îmbolnăvire;
2. persoanelor care necesită vigilență sporită privind tuberculoza;
3. persoanelor periclitante.

Conform Protocolului Clinic Național, grupele cu risc sporit de îmbolnăvire predeterminate pentru screeningul radiologic anual sunt:

1. contactii cu bolnavii de tuberculoză, identificați prin ancheta epidemiologică de filiațiune;
2. persoanele care au suportat tuberculoză 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 α);
5. pacienții cu diabet zaharat;
6. pacienții cu boli psihice, la internare în instituții specializate;
7. migranții;
8. persoanele fără loc permanent de trai;
9. personalul din echipele de asistență medicală urgentă;
10. personalul instituțiilor specializate în ftiziopneumologie.

Grupurilor anterior menționate li se pot adăuga și alte grupuri cu risc sporit de îmbolnăvire specifice situației epidemiologice din teritoriu, ceea ce permite extinderea arealului intervențiilor de depistare activă. Deși au fost bine conturate grupurile supuse screeningului anual, este obligatorie menținerea vigilenței clinice asupra tuturor grupurilor cu risc sporit de îmbolnăvire, care nu au fost incluse în lista grupurilor enumerate.

Lista persoanelor care necesită vigilență sporită include:

- persoanele social vulnerabile: șomeri, persoanele cu venituri mici;
- persoane cu factori de risc medico-biologici: pacienți cu boli respiratorii nespecifice cronice, fumători activi, consumatori cronici/abuzivi de alcool, utilizatori de droguri intravenoase, pacienți cu diabet zaharat, cu insuficiență renală cronică, patologii gastrointestinale, gravide și lăuze, copii nevaccinați BCG;
- personalul instituțiilor: aziluri, închisori, hospice-uri, centre de plasament, instituții specializate în ftiziopneumologie;
- studenții colegiilor medicale și ai Universității de Medicină și Farmacie, rezidenții, secundarii clinici;
- personalul instituțiilor medicale;
- asistenții medicali.

De asemenea, prin screeningul activ va fi examinat personalul contingentelor periclitante, care include:

a) Angajații instituțiilor medico-sanitare:

1. personalul medical al instituțiilor medico-sanitare cu profil pediatric;
2. personalul medical din centrele de reabilitare și plasament pentru copii.

b) Angajații instituțiilor de învățământ:

1. personalul din instituțiile de educație antepreșcolară și învățământ preșcolar;
2. personalul din instituțiile de învățământ primar.

Metodele de screening aplicate pentru depistarea activă sunt:

- a) colectarea anamnezei,
- b) examenul clinic,

- c) radiografia cutiei toracice la adulți (digitală sau convențională) sau testul cutanat la tuberculină la copii (0-18 ani).

Deoarece programele de depistare activă a cazurilor nu s-au dovedit a fi suficient de eficace și cost-eficiente, au fost elaborate strategii de activități „out-reach” în grupurile cu risc crescut de îmbolnăvire. La momentul actual nu există programe de depistare activă și activități de educație a grupurilor social vulnerabile (precum persoanele cu istoric de detenție, persoane migrante, persoane fără adăpost și utilizatori de droguri injectabile), ceea ce conduce la diagnosticul întârziat al tuberculozei la aceste categorii de persoane cu risc.

Ancheta epidemiologică

Focarul de tuberculoză este spațiul în care se află sursa de infecție cu *M. tuberculosis*, incluzând persoanele din arealul respectiv, deoarece au risc sporit de a se infecta și îmbolnăvi. Ancheta epidemiologică are menirea de a stabili gradul pericolului epidemiologic al focarului tuberculos.

Criteriile de clasificare a focarului de infecție sunt:

- a) gradul de eliminare a micobacteriilor de către pacient;
- b) condițiile de viață ale pacientului;
- c) nivelul de cultură generală și sanitară a pacientului și a persoanelor din jur.

În dependență de pericolul epidemiologic, focarele de tuberculoză se clasifică în 3 grupe :

I. Focar tuberculos de grupul 1 – cu risc epidemiologic înalt, conform criteriilor:

- a) pacient cu rezultat pozitiv la examenul microscopic;
- b) sunt prezenți în anturaj copii și/sau femei gravide;
- c) condiții sanitaro-igienice precare (spațiu locativ necorespunzător normelor sanitare, cămine, aziluri, orfelinate, spitale și instituții de tip închis) și/sau nerespectarea prescrierilor;
- d) pacient cu co-infecția- TB/HIV;

- e) pacient cu statut microbiologic necunoscut, iar diagnostic stabilit *post-mortem*.

II. Focar tuberculos de grupul 2 – cu risc epidemiologic mediu, conform criteriilor:

- a) pacient cu rezultat pozitiv la examenul microscopic;
- b) nu sunt prezenți în anturajul bolnavului copii șo/sau femei gravide;
- c) pacient cu proces tuberculos pulmonar distructiv, însă cu rezultat negativ la examenul microscopic;
- a) pacient cu proces tuberculos evolutiv, cu rezultat negativ la examenul microscopic;
- b) pacient referit la contingentul periclitat.

III. Focar tuberculos de grupul 3 – cu risc epidemiologic minim, conform criteriilor:

- a) pacient cu tuberculoză evolutivă cu orice localizare și care nu poate fi inclus în primele două grupe;
- b) tuberculoză la animalele din gospodărie.

Stabilirea diagnosticului de tuberculoză activă determină inițierea obligatorie a anchetei epidemiologice în focarul tuberculos în maximum 72 de ore de la depistarea pacientului. Drept bază va servi recepționarea fișei de „Declarație urgentă despre depistarea bolilor infecțioase, intoxicațiilor și toxiinfecțiilor alimentare și profesionale acute, a reacțiilor adverse la administrarea preparatelor imunobiologice”, formularul 058/e despre depistarea bolnavului cu tuberculoză evolutivă. În cadrul anchetei epidemiologice se stabilește intervalul probabil în care s-a produs infecția sau îmbolnăvirea cu tuberculoză și se întocmesc listele nominale cu persoanele care au venit în contact cu sursa de infecție. În funcție de legătura cu pacientul, contactii sunt: membrii familiei, colegii de muncă, persoanele întâlnite ocazional etc. O etapă importantă în cadrul anchetei epidemiologice este examinarea tuturor persoanelor înscrise în lista contactilor cu pacientul cu tuberculoză. În funcție de vârstă, copiii vor fi testați

prin testul cutanat tuberculinic, iar adulții vor fi supuși examenului radiologic. Va urma evaluarea rezultatelor examenelor efectuate și formularea concluziilor referitoare la sursa de infecție și la persoanele care au fost în contact și a celor infectate. În cazul infecțiilor depistate la bovine, se va face o analiză a laptelui și a produselor din laptele infectat consumat. Ultima etapă a anchetei epidemiologice constă în izolarea pacientului și inițierea tratamentului antituberculos, precum și administrarea tratamentului chimioprofilactic contactărilor.

Măsurile care trebuie efectuate în focarul infecțios sunt:

- a) lichidarea focarului de infecție prin izolarea pacientului și instituirea tratamentului antituberculos cât mai precoce;
- b) dezinfecția (absolută sau curentă) în focarul de tuberculoză;
- c) examinarea contactărilor;
- d) diagnosticarea și tratarea tuturor cazurilor de tuberculoză depistate prin ancheta epidemiologică;
- e) administrarea profilaxiei medicamentoase cu izoniazidă 10 mg/kg corp zilnic, timp de 6 luni, contactărilor cu vârsta între 0 și 18 ani;
- f) oferirea informațiilor pacientului și contactărilor prin discuții, broșuri și pliante.

Supravegherea medicală a contactărilor se efectuează pe toată perioada tratamentului antituberculos și după vindecarea pacientului, încheierea tratamentului antituberculos, decesul sau plecarea definitivă a bolnavului din focar.

Focarul tuberculos se scoate de la evidența Centrelor de Sănătate Publică pentru: grupa 1 – peste 12 luni (în cazurile cu rezistență - peste 24 de luni), grupa 2 – peste 6 luni și grupa 3 – peste 6 luni după: a) vindecarea bolnavului sau după tratamentul încheiat; b) plecarea pacientului cu traiul permanent pe alt teritoriu administrativ; c) decesul pacientului.

Fișa medicală a pacientului cu tuberculoză.

Instrucțiuni de competență

Fișa medicală a pacientului internat în staționar este un document oficial, întocmit de către personalul medical, în care se fixează informațiile referitoare la diagnosticul patologiei, evoluția bolii în dinamică și tratamentul aplicat. Are semnificație clinică, epidemiologică, instructiv-educativă, judiciară, medico-legală, administrativă, științifică și reprezintă o bază informativă pentru cercetări. Completarea fișei medicale se face pe baza următoarelor acte oficiale: a) buletin de identitate; b) poliță de asigurare; c) certificat de naștere pentru copiii (care nu au încă buletin de identitate).

Numărul de înregistrare al fișei medicale se face după registrul de intrări-ieșiri.

- IDNP se completează pe baza buletinului de identitate sau a certificatului de naștere;
- Sexul se consemnează prin litera M (masculin) sau F (feminin);
- Data nașterii se codifică în căsuțele respective cu 01-31 (zi), 01-12 (lună) și în continuare pentru anul calendaristic respectiv;
- Domiciliul legal: urban/rural, strada și numărul etc. se completează pe baza buletinului de identitate sau, în caz de absență, se completează „Fără loc stabil de trai”;
- Greutatea;
- Ocupația și locul de muncă;
- Statutul de asigurat al pacientului se completează din polița de asigurare;
- Grupul sangvin, Rh și statutul alergic se completează pe baza actelor medicale ale pacientului;
- Tipul internării: se trece în căsuța alăturată codul felului de trimiteri;
- Data internării și externării, precum și numărul zilelor de spitalizare;

- Diagnosticul de trimitere este cel al medicului, care a trimis pacientul pentru a fi spitalizat. Se completează de medicul de gardă pe baza biletului de trimitere și nu se codifică. Diagnosticul de internare este cel al medicului de gardă și se codifică conform Clasificării Internaționale al Maladiilor, revizia 10 (CIM-10);
- Diagnosticul la 72 ore este cel al medicului curant;
- Diagnosticul la externare se completează și codifică conform CIM-10;
- Diagnosticul principal urmat de diagnosticile secundare (complicații/comorbidități) are loc pentru maximum 6 afecțiuni, concomitente cu diagnosticul principal;
- Starea la externare, tipul externării și decesul se completează și codifică de medicul curant în căsuțele respective;
- Diagnosticul în caz de deces se completează și se codifică de medicul curant, concomitent cu certificatul constatator de deces, în conformitate cu regulile de codificare, cuprinse în Reglementările CIM-10.
- Diagnosticul anatomopatologic se completează pe baza buletinului de examinări histopatologice ale anatomopatologului.
- Explorările funcționale și investigațiile radiologice se completează de medicul curant pe baza buletinelor respective ale compartimentelor de explorări funcționale și radiologice.

Motivele internării

Se înregistrează rezumativ acuzele care au motivat spitalizarea pacientului. Localizarea pulmonară a tuberculozei determină un spectru larg de manifestări clinice. Semnele clinice sunt incluse în două sindroame mari: de intoxicație tuberculoasă și bronhopulmonar. Sindromul de intoxicație include următoarele componente clinice: astenie, scădere ponderală, subponderabilitate, inapetență, febră sau subfebrilitate vesperală, transpirații profuze nocturne. Sindromul bronhopulmonar sugestiv pentru

tuberculoza pulmonară include tuse persistentă mai mult de 2-3 săptămâni, expectorații mucoase sau mucopurulente, hemoptizie, dispnee progresivă și durere toracică.

Anamneza bolii (*anamnesis morbi*) are ca scop elucidarea debutului bolii, acuzele bolnavului și stabilirea factorilor cu risc de îmbolnăvire de tuberculoză (comorbidități, intervenții chirurgicale, deprinderi nocive: fumat, alcoolism, narcomanie). O atenție deosebită se acordă stabilirii consultațiilor și internărilor anterioare, metodelor de tratament, complianța terapeutică și eficiența lor. În mod obligatoriu se consemnează sursa informației.

Debutul tuberculozei poate fi impercept, insidios, subacut și acut. Totodată, poate prelua masca clinică de tip pneumonic, gripal, hemoptizic sau pleuritic. Majoritatea cazurilor depistate au un debut lent progresiv, iar simptomatologia clinică este dominată de semnele clinice ale sindromului de intoxicație și ale sindromului bronhopulmonar.

O componentă importantă a anamnezei vieții (*anamnesis vitae*) este identificarea factorilor cu risc crescut de îmbolnăvire, precum:

- a) factorii socioeconomici (șomajul, vagabondajul, consumul cronic/abuziv de alcool, fumatul activ, utilizarea drogurilor intravenoase etc.);
- b) factorii epidemiologici: contactul tuberculos și particularitățile epidemiologice cu risc (istoricul de încarcerare, revenirea de peste hotare, instituționalizarea în aziluri pentru bătrâni sau pentru persoane cu tulburări mintale, adăposturi pentru persoane fără locuință);
- c) factorii medico-biologici cu potențial imuno-supresiv: infecția HIV, diabetul zaharat, ulcerul gastrointestinal, insuficiența renală cronică, bolile neoplazice și tratamentul imunosupresiv, terapia biologică antiTNF α , subponderabilitatea (<10% din greutatea ideală).

Anamneza epidemiologică se efectuează în mod obligatoriu. Se fixează contactul cu persoanele bolnave de tuberculoză, persoanele din an-

turajul pacientului investigat, în special prezența copiilor, gravide-
lor/lăuzelor. Anamneza alergologică se trece pe foaia de titlu a fișei me-
dicale și include informații despre intoleranța la medicamente.

Examenul obiectiv al pacientului cu tuberculoză este componenta
esențială a fișei de observație, unde se înregistrează toate modificările
observate la pacient. Se inițiază inspecția generală, apoi se execută cons-
ecutiv pe aparate și sisteme de organe. Se începe cu inspecția generală,
stabilindu-se starea generală (satisfăcătoare, de gravitate medie, gravă,
foarte gravă), după care urmează conștiința (clară, comă, delir etc.), po-
ziția (activă, pasivă, forțată), facies, tipul constituțional (astenic, normos-
tenic, hiperstenic), starea tegumentelor și elasticitatea lor, culoarea tegu-
mentelor și mucoaselor, gradul de nutriție a pacientului (se calculează
indicele de masă corporală), starea ganglionilor limfatici periferici, siste-
mul osteo-articular și muscular. Modificările pot fi în aspectul general
(înălțime, greutate, constituție, poziție, mișcări și mers), în aspectul seg-
mentelor corpului (față, cap, torace, abdomen, extremități), în aspectul
pielii (culoare, erupții, aspect general), fanarelor și mucoaselor (gura,
fose nazale, urechi).

Examenul obiectiv pe aparate și sisteme de organe reflectă rezulta-
tele inspecției, palpării, percuției și auscultației.

Inspecția aparatului respirator și a cutiei toracice

Inspeția generală constă în identificarea elementelor de semiologie
cutanată și a țesuturilor moi. Modificările frecvent constatate sunt: zona
zoster intercostală, venectaziile la baza toracelui, venectaziile localizate
interscapular la copii, cicatricile toracice, echimozele toracice, edem.

Inspeția specifică evaluează modificările toracelui produse de bo-
lile cutiei toracice sau ale aparatului respirator. În acest sens, se disting
inspeția modificărilor de formă a toracelui (morfoloică) și inspeția
mișcărilor respiratorii. Inspeția morfoloică poate identifica principalele
modificări, și anume:

- torace cifotic cu accentuarea cifozei fiziologice, accentuarea curburii posterioare cu convexitatea spre posterior și creșterea diametrului anteroposterior al toracelui;
- torace cu gibozitate („cocoașă”) cu prezența angulării coloanei vertebrale și proeminența posterioară;
- torace cifoscoliotic care constă în prezența unei curburi accentuate în plan anteroposterior și plan lateral;
- torace plat care nu prezintă cifoză fiziologică dorsală, iar coloana este rectilinie;
- torace infundibuliform („de cizmar”), caracterizat printr-o deformare a sternului, care prezintă o concavitate mai mult sau mai puțin profundă în treimea inferioară;
- torace „în carena” care reprezintă modificarea morfologică sub forma sternului de pasăre;
- torace emfizematos care este o deformare toracică determinată de dezvoltarea emfizemului pulmonar;
- torace paralic, aplatizat, cu coaste verticalizate și cu spații intercostale îngustate;
- torace conoid care reprezintă o modificare de formă a toracelui secundară unei mărimi importante de volum a abdomenului (de exemplu, sarcină, ascită, tumori abdominale gigante).

Cutia toracică este modificată în tuberculoză doar în procesele severe: amplitudinii costale reduse (în procese infiltrative extinse), participarea asimetrică a cutiei toracice la respirație (în epanșamente pleurale masive), implicarea musculaturii respiratorii accesorii (în insuficiența respiratorie).

Inspecția dinamică urmărește mișcările respiratorii ale toracelui și frecvența lor. Respirația fiziologică este de tip abdominal. La femei este frecventă respirația de tip toracic, cu mișcări mai ample ale peretelui toracic. Frecvența respiratorie este de 14-18 respirații pe minut. Timpul inspirator este mai scurt și mai amplu decât cel expirator. Inspecția poate evidenția o modificare a ritmului respirator. Se descriu: tahipnee – creșterea frecvenței respirației peste 18 respirații pe minut, polipnee – creșterea

amplitudinii respiratorii, bradipnee scăderea frecvenței respiratorii sub 14 respirații pe minut.

Inspecția aparatului cardiovascular

1. Inspecția regiunii cervicale anterioare oferă date importante despre patologiile sistemului cardiovascular. Se examinează clinic venele jugulare, care reflectă presiunea din atriu drept și arterele carotide

a) Venele jugulare

Venele jugulare profunde și superficiale, examinarea se face cu bolnavul având trunchiul ridicat la 30-40 de grade față de orizontală. Venele jugulare apar turgescente, pline, semn al unei presiuni venoase crescute în insuficiența cardiacă. Turgescența asimetrică semnifică o compresie unilaterală.

b) Arterele carotide

Arterele carotide nu sunt vizibile, dar se pot observa pulsațiile lor ample și sistolice.

2. Inspecția toracelui anterior

a) Modificările morfologice ale toracelui anterior, precum bombări ale regiunii toracice, pot fi stabilite în cardiomegalii.

b) Mișcări anormale în regiunea precordială, precum șocul apexian, care reprezintă o proiecție a vârfului ventriculului stâng. Este localizat la adultul normal în spațiul V intercostal stâng, iar la copii se localizează cu unul sau două spații mai sus.

3. Inspecția arterelor

Prin inspecție se pot observa pulsațiile sincrone cu cordul ale arterelor mari superficiale. Aceste pulsații sunt de amplitudine mică, ușor palpabile, determinate de volumul-bătaie, dar și de profunzimea localizării arterei și grosimea țesutului adipos.

4. Inspecția venelor

Identifică starea de umplere a unor vene normale, dezvoltarea unei rețele venoase anormale, vene de aspect patologic, pulsul venos.

Inspecția organelor abdominale

Inspecția abdomenului se face din poziția standard lateral dreapta. Se evaluează aspectul general și forma, aspectul tegumentelor, cicatricea ombilicală, mișcările respiratorii și mișcările peristaltice.

a) Aspectul general și forma abdomenului:

- deformări simetrice, abdomen proeminent, mărit de volum în obezitate, ascită, tumori voluminoase, meteorism abdominal;
- abdomen excavat (abdomen scafoid sau „în luntre”), întâlnit în boli consumptive;
- deformări localizate (asimetrice): prezența unui organ mărit în volum sau a unei formațiuni tumorale.

b) Tegumentele abdomenului. Se evidențiază cicatrici, vergeturi, circulație colaterală, erupții cutanate, leziuni echimotice etc.

c) Mișcări respiratorii.

Mișcările respiratorii asigură ventilația pulmonară. Totalitatea proceselor mecanice care asigură schimbul de gaze dintre atmosferă și plămâni se numește ventilație mecanică. Datorită ventilației, aerul bogat în oxigen este introdus în alveole prin inspirație și aerul bogat în dioxid de carbon este eliminat prin expirație. Inspirația și expirația se succed ritmic, cu o frecvență de 12-18 cicluri per minut la adult, 30-40 per minut la nou-născuți, 20-30 per minut la copii, 15-18 per minut în activitate fizică, 30-40 per minut în efort fizic intens. Creșterea frecvenței peste limitele normale se numește tahipnee, iar scăderea – bradipnee.

Palparea aparatului respirator. Palparea toracelui

a) Identificarea zonelor sau punctelor dureroase.

Se vor palpa zonele unde este descrisă durerea. Durerea pleurală sau pericardică poate fi accentuată prin palpare.

b) Caracterizarea unor formațiuni observate la inspecție privind consistența, mobilitatea, dimensiunile și sensibilitatea.

c) Aprecierea dimensiunilor și simetriei toracelui pe durata actului respirator.

d) Aprecierea amplitudinii mișcărilor respiratorii sau a respirației.

e) Palparea vibrațiilor vocale și a freațutului pectoral.

Vibrațiile vocale sau freacătorul pectoral reprezintă transmiterea până la peretele toracic a vibrațiilor laringiene provocate de fonație. Pentru a le percepe, pacientul trebuie să vorbească cu voce tare, iar vibrațiile sunt mai intense la pronunțarea unor consoane cum ar fi „R”. De aceea, pacientul este rugat să pronunțe cu voce tare „trezeci și trei”. Vibrațiile vocale trebuie să se transmită egal și simetric pe ambele hemitorace. Ele pot fi accentuate, diminuate sau abolite (nepalpabile) global sau localizat.

Palparea aparatului cardiovascular

Prin palpare se analizează șocul apexian și alte mișcări ale zonei precordiale. Se face la pacientul în decubit dorsal, apoi în decubit lateral stâng pentru a percepe mai bine șocul apexian. Se aplică palma la nivelul spațiului intercostal V stânga pe linia medioclaviculară. La palpare se stabilesc modificările șocului apexian, modificările dinamicii valvelor cardiace, frecătura pericardiacă. Șocul apexian este o pulsație vizibilă și palpabilă la nivelul spațiului intercostal V stânga pe linia medioclaviculară.

Palparea aparatului cardiovascular. Palparea arterelor

Palparea permite evaluarea calității peretelui arterial și ale undei pulsatile. Frecvența normală a pulsului este de 60-100 de bătăi pe minut. Cele mai frecvente modificări patologice sunt extrasistolele și fibrilația atrială.

Palparea organelor abdominale

Prin palpare se apreciază starea cutiei toracice, a peretelui abdominal, evidențierea unor puncte dureroase, starea organelor parenchimatose interabdominale sau retroperitoneale, prezența unor formațiuni patologice și caracteristice acestora.

Percuția aparatului respirator- percuția toracelui

Percuția toracelui poate fi imediată și mediată. Percuția imediată constă în percutarea directă a toracelui. Se începe cu percuția feței posterioare și a fețelor laterale. Axila se percutează pe linia axilară medie, bolnavul ținând membrul superior ridicat, cu mâna pe cap. La bolnavul în decubit dorsal se percutează fața anterioară a toracelui. Percuția feței

posteroare a toracelui se face întotdeauna sistemic și simetric. Se recomandă a se percuta un hemitorace în întregime și apoi simetric fiecare zonă a ambelor hemitorace. Se începe cu hemitoracele presupus a fi sănătos. Percuția feței posteroare a toracelui începe cu percuția zonelor supraspinoase, în direcția de la baza gâtului către exterior. Se delimitează astfel două benzi de sonoritate de aproximativ 5 cm lățime (benzile Kronig), corespunzătoare vârfurilor pulmonare. După delimitarea benzilor de sonoritate a vârfurilor se percută regiunea interscapulovertebrală și apoi bazele pulmonare, intern și extern. Percuția feței anterioare începe cu percuția foselor supraclaviculare. Percuția feței anterioare continuă prin percuția în fiecare spațiu intercostal pe linia medioclaviculară. În partea dreaptă, la nivelul coastei 6, se stabilește matitatea hepatică. În partea stânga, la nivelul coastei 7-8, pe linia medioclaviculară în spațiul lui Traube se stabilește sunetul timpanic, iar pe stânga se delimitează matitatea cardiacă.

Modificări ale sonorității pulmonare normale sunt: hipersonoritate pe toată suprafața pulmonară, cu coborârea limitelor pulmonare posterior și anterior în emfizemul pulmonar sau localizată în prezența unei cavități subiacente (caverna sau abces pulmonar); timpanism; matitate sau submatitate. În tuberculoza pulmonară percuția cutiei toracice demonstrează o sonoritate pulmonară diminuată (în infiltrate extinse) sau absentă (în epanșament pleural), sonoritate pulmonară accentuată (destrucții pulmonare extinse, emfizem pulmonar compensator, pneumotorax).

Percuția aparatului cardiovascular

Percuția cordului se face cu bolnavul în decubit dorsal, după identificarea prin palpare a șocului apexian. Se delimitează marginea superioară a ficatului, percutând cranio-caudal, pe linia axilară anterioară. Marginea superioară a ficatului se află în mod normal în spațiul 4 intercostal. Apoi, se determină marginea dreaptă a matității cardiace, percutând fiecare spațiu intercostal, din lateral până la marginea sternală dreapta. Matitatea cardiacă nu depășește marginea sternului, iar unghiul dintre

marginea sternului și limita superioară a matității hepatice. Urmează determinarea vârfului cordului, percutând radiar convergent către locul unde a fost palpat șocul apexian. Poziția șocului apexian corespunde limitei extreme stângi a matității cardiace. Distanța dintre unghiul cardio-hepatic până la vârful cordului formează diametrul inferior al matității cardiace și este de 12 cm. Ulterior se delimitează marginea stângă a matității cardiace, oblică de la vârful cordului către spațiul intercostal II parasternal stâng. Percuția se finalizează cu delimitarea în spațiul II intercostal a pediculului vascular, a cărui matitate nu trebuie să depășească marginile sternului. Matitatea cardiacă delimitată cuprinde o porțiune triunghiulară, situată parasternal stânga și o zonă periferică de submatitate, unde între cord și peretele toracic, se interpune plămânul.

Percuția organelor abdominale

Are ca scop delimitarea și aprecierea dimensiunii organelor parenchimatoase, stabilirea lichidului în cavitatea peritoneală, stabilirea conținutului formațiunilor palpabile. Abdomenul se percută radiar, de la ombilic în toate direcțiile. Dacă se suspectă ascita, atunci se percută pornind din epigastru spre toate direcțiile. Urmează percuția ficatului și splinei. Marginea inferioară a matității hepatice se delimitează percutând superficial de jos în sus către rebordul costal. Splina se percută cu bolnavul în decubit lateral stâng, cu membrul inferior drept în extensie și cel stâng în semiflexie. Percuția se face de sus în jos, pe liniile axilare posterioară medie și inferioară pentru determinarea marginii superioare și de jos în sus, pornind din flanc pe aceleași linii, pentru determinarea marginii inferioare. Dacă splina atinge lina medioaxilară, se poate afirma existența splenomegaliei.

Auscultația

Auscultația constă în determinarea zgomotelor produse în funcționarea organelor interne. Se poate face imediat, punând direct urechea pe suprafața de interes, prin intermediul unui șervețel cu rol protector, sau mediat, cu ajutorul stetoscopului. Se face simetric, începând din zonele

supraspinoase, apoi interscapulovertebral și bazal. Axilele trebuie obligatoriu auscultate din vârf spre bază pe linia axilară medie. Fața anterioară se auscultă supra- și subclavicular pe linia medioclaviculară.

Auscultația aparatului respirator permite evaluarea fluxului aerian prin arboreal traheobronșic și alveolele pulmonare. Prin auscultație se evidențiază zgomotele normale respiratorii, transmiterea patologică a zgomotelor normale, zgomotele patologice, tusea și vocea sonoră. Frecvent auscultația cutiei toracice demonstrează o divergență între sărăcia datelor auscultative și bogăția semnelor radiologice în tuberculoza pulmonară. Sonoritatea anormală poate indica tipul și localizarea patologiei. Se pot ausculta raluri de calibru diferit: cel mai frecvent sunt auzite raluri supcrepitante în regiunea toracică superioară (supra-, subclavicular, interscapular), raluri crepitante difuze (indicator al congestiei pulmonare), raluri ronflante, suflu amforic (în proces cronic asociat unei caverne gigante), suflu tubar (în epanșamentul pleural). Sindromul cavitat include raluri sonore, respirație amforică, garguimente care sunt caracteristice cavernelor gigante. Indiferent de tipul anomaliilor auscultative, localizarea lor în segmentele superioare și caracterul circumscris „în focar” constituie indicatori de suspecție la tuberculoză.

Auscultația aparatului cardiovascular se realizează într-o încăpere izolată fonic. Se ascultă toată aria precordială, cu pacientul în decubit dorsal, lateral stâng, aplecat în față și după efort, în timpul respirației normale și în apnee postinspiratorie sau postexpiratorie. Se începe prin identificarea zgomotelor cardiace normale și se trece apoi la auscultarea sistolei și diastolei. Se descriu următoarele focare de auscultație: 1) focarul mitral - la vârful cordului, unde se palpează șocul apexian; 2) focarul tricuspidian - parasternal drept inferior sau în treimea inferioară a sternului, la nivelul spațiilor intercostale IV și V; 3) focarul aortic - în spațiul II intercostal drept, parasternal și 4) focarul pulmonar - în spațiul II intercostal stâng, parasternal. Auscultația arterelor determină sufluri în prezența unei obstrucții arteriale parțiale.

Auscultația organelor abdominale stabilește zgomotele intestinale. Se recomandă să se execute înaintea percuției bolnavului, deoarece

manevrele pot stimula activitatea intestinală. Focarul preferențial de auscultatie este subombilical drept. În stare normală se aud zgomote hidroaerice izolate, numite gurguimente, cu o frecvență de 5-30 pe minut și ocazional zgomote prelungite („ghiorăituri”).

Examenul obiectiv la internare se finalizează cu diagnosticul de internare, planul de investigații și tactica de tratament. Urmează informarea pacientului despre regulamentul instituției medico-sanitare în care este spitalizat. Se obține consimțământul informat al pacientului pentru serviciile medicale propuse, semnat de acesta sau de reprezentantul său legal (pentru copii, adulți inconștienți). În caz de refuz exprimat de pacient sau de reprezentatul legal, se explică consecințele posibile. Refuzul se perfectează în documentația medicală cu indicarea consecințelor și se semnează de pacient sau de reprezentantul legal. În cazul refuzului categoric al pacientului sau în situația în care acesta nu-și poate exprima voința, personalul medical are dreptul de a lua decizia în interesele pacientului.

Supravegherea în dinamică a pacientului este consemnată în compartimentul vizitelor zilnice. Informația trebuie să reflecte pe deplin particularitățile de evoluție a stării generale a pacientului, în special a indicilor vitali, rezultatele examenelor clinice și paraclinice, modificările și completările diagnosticului sau tratamentului și manipulațiile întreprinse. Înscrierile încep în mod obligatoriu cu fixarea datei vizitei. Pacienții aflați în stare generală satisfăcătoare se vizitează de cel puțin 3 ori pe săptămână, cei în stare medie - în fiecare zi, iar cei în stare gravă - de câteva ori pe zi, menționând ora. Pacienții aflați în stare critică vor fi monitorizați practic continuu, înscrierile fiind trecute peste fiecare 15-30 minute. Nu se admite abrevierea și omiterea informației despre starea obiectivă a pacienților și modificările evolutive locale și speciale. Pacienții tratați chirurgical sunt monitorizați continuu în primele trei zile după intervenție, iar după acest termen vor fi examinați o dată pe zi sau mai frecvent la necesitate. În cazul transferării pacientului în altă secție, se întocmește epicriza de transfer, care cuprinde informații referitoare la starea somatică a pacientului în momentul transferului, tratamentul și măsurile de diagnostic și curative efectuate, evoluția în dinamică a procesului

patologic și motivele transferului. Rezultatele tuturor cercetărilor complementare se vor atașa respectându-se consecutivitatea în timp a investigațiilor. Confirmarea administrării substanțelor medicamentoase este efectuată de către asistenta medicală, care a efectuat procedurile corespunzătoare. Transfuziile de sânge sunt realizate de către asistenta medicală, sub supravegherea medicului curant. Remediile terapeutice prescrise pacientului sunt fixate de către medicul curant în foaia de indicații, se indică data prescrierii și anulării medicamentului. Asistenta medicală urmează cu strictețe indicațiile medicului și confirmă administrarea preparatului prin semnătura proprie. Fișa de evidență a temperaturii corpului pacientului este completată de către asistenta medicală, de două ori pe zi. La externarea pacientului, medicul curant întocmește epicriza de externare. Epicriza este sinteza cauzelor internării, rezultatelor cercetărilor clinice și paraclinice, diagnosticul clinic definitiv, măsurile de diagnostic și curative întreprinse, evoluția tabloului clinic și recomandările adresate pacientului. Informația din epicriza de externare se va fixa și în trimiterea-extras (formularul statistic nr.027/e) ce se eliberează pacientului pentru a fi prezentată medicului de familie și a fi atașată în fișa medicală de ambulatoriu a pacientului. Epicriza de externare și extrasul din fișa medicală se semnează de medicul curant și șeful de secție. Extrasul eliberat pacientului se vizează cu ștampila dreptunghiulară și triunghiulară a instituției medico-sanitare.

În cazul instalării morții clinice, în fișa medicală se indică obligatoriu data și ora exactă, măsurile de resuscitare întreprinse și efectul lor, semnele morții clinice (absența activității sistemului nervos central, cardiovascular, respirator). În cazul decesului pacientului, la finele fișei medicale se completează epicriza de deces în care medicul curant sau reanimatolog fixează în mod succint motivele internării, tabloul clinic al maladiei și evoluția bolii în dinamică, măsurile diagnostice și curative întreprinse, cauzele și condițiile instalării morții și diagnosticul clinic definitiv.

Câteva documente medicale standardizate necesită completate până la inițierea tratamentului anti-tuberculos:

- TB01 – Fișa de tratament al bolnavului de tuberculoză, este completată de ftiziopneumolog cu indicarea datelor personale ale pacientului, schema și regimul de tratament, datele despre monitorizarea bacteriologică, clinică și evaluarea rezultatelor de tratament.
- TB03 – Registrul pentru înregistrarea cazurilor de tuberculoză se completează de ftiziopneumolog din instituția unde stă la evidența pacientul și conține informații despre monitorizarea clinică, bacteriologică și paraclinică, conform periodicității.
- TB03 RR/MDR TB – Registrul pentru înregistrarea cazurilor de tuberculoză rezistentă la medicamente se completează de ftiziopneumolog din instituția unde stă la evidența pacientul și conține informații despre monitorizarea clinică, bacteriologică și paraclinică, conform periodicității cazului diagnosticat cu TB RR/MDR.
- TB04 – Registrul de evidență a examenelor bacteriologice de laborator.
- TB05 – Formularul de solicitare a examenelor de microscopie și GeneXpert MTB/RIF pentru diagnosticul tuberculozei.
- TB06 – Formularul de solicitare a examenelor microbiologice pentru diagnosticul tuberculozei.
- TB09 – Formularul de trimitere/transfer al pacientului cu tuberculoză.
- F089/1-e – Avizul despre notificarea cazului de tuberculoză și rezultate de tratament. Documentul include 3 părți: A, B și C. Partea A se va completa la declararea cazului de tuberculoză (în timp de 72 de ore de la depistare). Partea B este formată din 3 tichete care se vor completa pentru cazurile noi la 2/3 luni de tratament, 5 luni și 6 luni/finele tratamentului, iar pentru cazurile incluse în re-tratament se completează la 3-4 luni, 5 luni, 8 luni sau finele tratamentului. Partea C este avizul de începere a tratamentului și rezultatele acestuia. Se completează la scoaterea din fișierul activ de supraveghere din instituția specializată.
- F090 – Fișa de declarare și evidență a cazurilor de tuberculoză RR/MDR se va completa de ftiziopneumologul din ambulator

sau staționar unde se află la evidență pacientul diagnosticat cu tuberculoză RR/MDR. Conține 3 părți: A1A2, A3 și B. Partea A1A2 se va completa la declararea cazului de TB RR/MDR. Partea A3 se va completa de ftiziopneumolog la declararea cazului de TB RR/MDR. Părțile B (fișele de monitorizarea a tratamentului pentru pacienții care urmează tratament pentru TB RR/MDR se vor procesa după o anumită periodicitate pentru faza de staționar și pentru faza de ambulator.

- Registrul de evidență a medicamentelor antituberculoase.

Sinteza informației din tema 1

Depistarea tuberculozei constă în aplicarea măsurilor medico-sanitare, care ar evidenția persoana suspectă la tuberculoză, pentru inițierea promptă a tratamentului antituberculos.

- Suspiciunea diagnosticului de tuberculoză se bazează de anamneza epidemiologică (contactul tuberculos), simptomatologia clinică (sindromul de intoxicație tuberculoasă și sindromul bronhopulmonar), modificările radioimagistice.
- Diagnosticul de tuberculoză este confirmat doar prin metodele microbiologice (cultură) și molecular genetice.
- Depistarea se face pe două căi: pasivă și activă, cea pasivă fiind cea mai utilizată.
- Depistarea pasivă prezintă examinarea pacienților cu simptome sugestive pentru tuberculoză (tuse persistentă mai mult de 2-3 săptămâni, expectorații mucoase sau mucopurulente, hemoptizie, dispnee progresivă, dureri toracice) și a pacienților cu semne clinice ale sindromului de intoxicație tuberculoasă (astenie, scădere în greutate, inapetență, febră sau subfebrilitate vesperală, transpirații profuze nocturne).
- Persoanelor simptomatice li se efectuează obligatoriu examenul obiectiv, hemoleucograma, testarea la marcherii HIV, examenul microscopic al sputei pentru identificarea bacililor acido-alcolo-rezistenți și testul molecular genetic GeneXpert MTB/RIF,

examenul bacteriologic cu testarea sensibilității la medicamentele antituberculoase de linia întâi, examenul radiologic al cutiei toracice în două incidente și examinările paraclinice pentru alte organe și sisteme.

- Depistarea activă constă în efectuarea screeningului anual al persoanelor din grupele cu risc sporit de îmbolnăvire și al celor din contingentele periclitante, prin colectarea anamnezei, examenul clinic, radiografia cutiei toracice standard la adulți și testul cutanat la tuberculină la copii (0-18 ani).
- Depistarea activă a bolnavului de tuberculoză determină declanșarea anchetei epidemiologice în focarul tuberculos după recepționarea fișei de „Declarație urgentă despre depistarea bolilor infecțioase, intoxicațiilor și toxiinfecțiilor alimentare și profesionale acute, a reacțiilor adverse la administrarea preparatelor imunobiologice”, formularul 058/e despre depistarea bolnavului cu tuberculoză evolutivă.
- Focarul de tuberculoză este spațiul în care se află sursa de infecție cu *M. tuberculosis*, incluzând persoanele din arealul respectiv, care au risc de infectare și îmbolnăvire.
- Ancheta epidemiologică stabilește pericolul epidemiologic al focarului tuberculos. În dependență de pericolul epidemiologic, focarele tuberculoase se clasifică în trei grupe (cu risc înalt, mediu și minim).
- Măsurile care trebuie întreprinse în focarul infecțios sunt: lichidarea focarului de infecție prin izolarea pacientului și instituirea precoce a tratamentului antituberculos, dezinfecția (absolută sau curentă) în focarul de tuberculoză; examinarea contactilor; diagnosticarea și tratarea tuturor cazurilor de tuberculoză conexe; administrarea profilaxiei medicamentoase cu Isoniazidă 10 mg/kg corp zilnic, timp de 6 luni, contactilor cu vârsta între 0 și 18 ani; informarea pacientului și contactilor prin discuții, broșuri, pliante.

- Fișa medicală a bolnavului de staționar este un document oficial, întocmit de către personalul medical, în care se fixează informațiile referitoare la diagnosticul patologiei, evoluția bolii în dinamică și tratamentul aplicat. Are semnificație clinică, epidemiologică, instructiv-educativă, judiciară, medico-legală, administrativă, științifică și reprezintă o bază informativă pentru cercetări.

TEMA II. METODELE DE DIAGNOSTIC AL INFECȚIEI TUBERCULOASE LATENTE

Scopul lucrării practice și al seminarului la această temă constă în crearea competențelor specifice în domeniul metodelor de diagnostic al infecției tuberculoase latente. La nivel de aplicare, se propune realizarea testului cutanat la tuberculină, citirea și evaluarea rezultatului, cu formularea concluziei finale. Tipul de activitate practică este bazat pe efectuarea practică a testului cutanat la tuberculină cu 2 unități tuberculinice (UT) a tuberculinei de tip PPD-L, urmat de citirea și evaluarea rezultatului pentru stabilirea diagnosticului infecției tuberculoase. Metodele de instruire utilizate sunt: metoda de învățare bazată pe problemă și metoda raționamentului bazat pe cazul clinic. Studiul de caz va fi folosit pentru dezvoltarea gândirii clinice a studentului. Materialele necesare pentru realizarea lucrării practice sunt: seringă cu ac adaptată injecției intradermice, kit vată, comprese sterile, riglă transparentă din plastic, stetoscop, tensiometru, termometru, puls oximetru, șervețele umede, mănuși, gel dezinfectant pentru mâini. Studentul va purta halat alb și mască facială, bonetă și o pereche de papucei de protecție de unică folosință.

Durata de studiu pentru cursul dedicat diagnosticului tuberculozei constituie o oră academică și activitatea practică se va desfășura timp de șase ore academice.

Subiectele pentru pregătirea individuală a studentului

Pentru pregătirea individuală a studentului, în baza materialului prezentat, sunt propuse următoarele subiecte:

- Evoluția infecției tuberculoase la om. Rolul factorilor de risc în dezvoltarea tuberculozei.
- Patogenia infecției cu *Mycobacterium tuberculosis*.
- Testul cutanat la tuberculină. Scopul testării, avantajele și dezavantajele testului cutanat la tuberculină.

- Evoluția reacției organismului la tuberculină. Interpretarea rezultatelor testului cutanat la tuberculină. Virajul tuberculinic și efectul booster.
- Diagnosticul diferențial al infecției tuberculoase latente de tuberculoza activă.
- Testul *Interferon Gamma Release Assay* pentru identificarea infecției tuberculoase.

Suport teoretic

Patogenia tuberculozei

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 două 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 se efectuează o nouă inoculare 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 limfocitele 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, celule

gigante Langhans și limfocite. Macrofagele localizate în granulom se diferențiază în celulele epitelioide, celulele gigante Langhans și macrofage spumoase. La secțiune transversală, necroza de cazeificare este înconjurată de o coroană de celule gigante Langhans, spre periferie de macrofage, celule epitelioide, limfocite, iar marginal de 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 secretoare de factori de necroză tumorală. Prin intermediul citokinelor secretate macrofagele spumoase stimulează necroza tisulară. Sub acțiunea mediului intracelular hipoxic micobacteriile fagocitate în macrofagele spumoase sunt induse în stare 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 cazeoase și depunerea sărurilor de calciu. La periferia granulomului crește numărul fibroblaștilor, colagenului cu formarea capsulei. În decurs de 5-10 ani granulomul este complet înlocuit de un țesut conjunctiv impregnat 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 semne de intoxicație tuberculoasă.

Infecția și îmbolnăvirea la om are un caracter ciclic. Pătrunderea micobacteriilor pe cale aeriană în alveolele pulmonare ale unui individ neinfecat determină dezvoltarea peste 3-8 săptămâni a unei leziuni, care

se numește afectul primar sau șancrul de incolare. Urmează afectarea căilor limfatice cu constituirea limfangitei și adenopatiei intratoracice. Concomitent organismul dobândește reacția imună de hipersensibilitate întârziată. Metoda imunologică care 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. Indicatori ai prezenței ITL sunt rezultatul pozitiv/hiperergic al testului tuberculinic, virajul tuberculinic, rezultatul pozitiv al testului de diagnostic imunologic IGRA.

Persoanele infectate nu sunt infecțioase și contagioase, însă sub influența unui complex de factori de risc pot reactiva infecția, dezvoltând tuberculoza activă. Criteriile de diferențiere a ITL și tuberculoza activă sunt anamneza epidemiologică, simptomatologia clinică a pacientului, rezultatele testelor de laborator: microbiologic, imunologic, modificările radiologice și tipul tratamentului antituberculos. Persoana cu ITL este asimptomatică, rezultatele testelor de laborator sunt negative, examenul radiologic nu este modificat patologic, testele imunologice (testul cutanat la tuberculină, testul de eliberare *in vitro* a interferonului γ (IGRA)) oferă rezultate pozitive. Pacientul nu necesită tratament antituberculos. Copiii care au contactat intradomiciliar cu persoanele care suferă de tuberculoză, prezintă rezultat pozitiv/hiperergic la testul cutanat cu tuberculină și cărora li s-a exclus tuberculoza activă vor beneficia de tratament chimioprolifactic cu izoniazidă 10 mg/kg corp 6 luni.

Bolnavul de tuberculoză pulmonară prezintă unele manifestări ale sindromului de intoxicație tuberculoasă: astenie, fatigabilitate, anorexie, scădere ponderală, hipoponderabilitate, febră sau subfebrilitate, transpirații profuze, precum și ale sindromului bronhopulmonar: tuse mai mult de 2 săptămâni, însoțită de expectorații, hemoptizii, durere toracică și dispnee. Testele microbiologice și molecular genetice pot identifica agentul

etiologic. Examenul radiologic stabilește forma clinico-radiologică, testele imunologice (testul cutanat la tuberculină, testul IGRA) pot fi pozitive sau hiperergice, uneori fals negative, datorită imunosupresiei. Pacientul necesită tratament care corespunde tipului de caz și spectrului de sensibilitate a micobacteriilor. Absența tratamentului adecvat duce la deces în câțiva ani.

Tabel 2.1

Criteriile de diferențiere a infecției tuberculoase latente de tuberculoza activă

| Criteriu | Infecția tuberculoasă latentă | Tuberculoza activă |
|---|---|---|
| Anamneza epidemiologică | Contact tuberculos prezent/absent | Contact tuberculos prezent |
| Simptomatologia | Asimptomatic | Sindrom de intoxicație prezent Sindrom bronhopulmonar prezent |
| Testul cutanat tuberculinic 2 UT | Pozitiv/hiperergic | Fals negativ/pozitiv/hiperergic |
| Radiologie | Fără modificări patologice/sechele post-tuberculoase | Opacități infiltrative, nodulare, inelare în „zonele de alarmă”, sindromul hilului lărgit, epanșamentul pleural |
| Examenul microbiologic | BAAR negativ, cultură negativă, GeneXpert MTB/Rif negativ | BAAR pozitiv, cultură pozitivă, GeneXpert MTB/Rif pozitiv (sensibil/rezistent) |
| Tratament | Chimioprofilaxia antituberculoasă | Tratamentul antituberculos conform tipului de caz și spectrului de sensibilitate a micobacteriilor |

Aproximativ 90% din persoanele infectate sunt purtătoare ale unei infecții latente și nu vor face niciodată boala activă. Aproximativ 10% din persoanele infectate vor dezvolta tuberculoza activă, inclusiv 5% în primii doi ani după primoinfecția tuberculoasă și 5% ulterior. 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 cu tuberculoză.

S-a stabilit că persoana trăiește cu HIV, însă decesul este frecvent cauzat de tuberculoză. Riscul anual pentru tuberculoză la persoanele care trăiesc cu HIV este de 7-10%. Pacienții cu diabet zaharat, insuficiență renală cronică în stadiul terminal, patologii neoplazice și pacienții tratați cu agenți imunosupresivi (corticosteroizi, chimioterapie antineoplazică, radioterapie, imunomodulatoare) sunt susceptibili să se îmbolnăvească de tuberculoză. Afecțiunile respiratorii nespecifice reduc clearance-ul mucociliar și rezistența nespecifică a aparatului respirator. În consecință, există un risc crescut atât pentru infectare, cât și pentru îmbolnăvire. Patologia aparatului gastro-intestinal, care se asociază cu maldigestie și malabsorbție, determină un risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză. Cauzele maldigestiei prin afecțiunile gastrice sunt gastrectomia, gastro-enteroanastomoza, 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). Cauzele intestinale ale maldigestiei sunt deficitul de enzime intestinale, boala celică, boala Crohn, sindromul de intestin scurt (postchirurgical, fistule enterocolice, *bypass* intestinal).

Metodele alergologice de diagnostic al infecției tuberculoase latente

Diagnosticul imun constituie metoda de bază care permite identificarea infecției tuberculoase la copii și adolescenți. Pentru diagnosticul infecției tuberculoase în Republica Moldova este utilizat testul cutanat la tuberculină cu 2 unități tuberculinice (UT) a tuberculinei PPD-L. Testul cutanat la tuberculină (TCT) este cel mai vechi, ieftin și simplu test de evaluare a reacției imune de hipersensibilitate de tip întârziat (tip IV) a organismului la antigenele microbacteriene. Tehnica și rezultatele testului intradermic au fost descrise în 1908 de către Charles Mantoux (1877-1947). Principiul metodei constă în introducerea intradermică pe suprafața anterioară a treimii medii a antebrațului stâng a 2 unități tuberculinice (UT) și citirea peste 72 de ore a papulei apărute la locul injectării.

Testului tuberculinic se indică pentru examinarea copiilor:

- contacti cu bolnavi de tuberculoză;

- cu semne suspecte la tuberculoză;
- cu risc crescut de infecție;
- care necesită admitere în centre de plasament, școli auxiliare, alte instituții cu risc.

Contraindicații ale testului tuberculinic nu sunt stabilite. Anumite condiții permit reprogramarea testului: boli infecțioase, boli cronice în perioada de acutizare, starea de convalescență, alergii, erupții dermice.

Rezultatul testului tuberculinic este consemnat în Formularul 112/e.

Tuberculina a fost descoperită de Robert Koch (1843-1919) în 1890. Savantul a concentrat un filtrat de cultură micobacteriană, degradată prin expunerea la căldură (*Alt Tuberculin, Old Tuberculin*). Ulterior, tuberculina a fost purificată, obținându-se derivate proteice purificate (*PPT-protein purified derivate*), unele fiind declarate produse standard internaționale.

Injectarea tuberculinei în organisme sensibilizate determină reacții:

- locale – edem, infiltrație celulară, flictene, necroză tisulară;
- focale – edem, congestie, hemoragii locale;
- generale – febră, hipotensiune, colaps vascular.

Reacția locală la injectarea tuberculinei diferențiază rezultatul în câteva categorii.

Rezultatul negativ presupune:

- prezența unui punct la locul injectării;
- prezența hiperemiei la locul injectării;
- prezența papulei până la 4 mm la cei nevaccinați și până la 9 mm la vaccinați BCG;

Testul tuberculinic negativ indică anergia pielii la tuberculină. Anergia tuberculinică se stabilește la persoanele care nu au fost infectate nici pe cale naturală – infecție, nici artificială – vaccinare BCG. Ca excepție, anergia apare la persoanele care au sterilizat infecția.

Rezultatul negativ al testului nu exclude infecția tuberculoasă în următoarele situații:

- perioada prealergică – până la 12 săptămâni de la infecție;
- forme grave de tuberculoză cu supresia răspunsului imun;

- neoplazii, limfogranulomatoză și alte boli, care se asociază cu supresia răspunsului imun.

Anergia apare în situații de imunosupresie temporară: boli infecțioase acute (rubeolă, rujeola, gripă, tuse convulsivă etc.), cașexie, traumatisme, intervenții chirurgicale, menstruație, sarcină, lăuzie, iradiere, tratament cu preparate imunosupresive, imunomodulatoare etc.

Rezultatul pozitiv presupune prezența papulei de la 5 mm la persoanele nevaccinate și de la 10 mm la cele vaccinate până la 16 mm la copii și 20 mm la maturi. Rezultatul pozitiv nu poate diferenția infecția tuberculoasă latentă de tuberculoza activă.

Rezultatul hiperergic este indicat de:

- prezența unei papule cu diametru peste 17 mm la copii și 21 mm la adulți;
- reacția veziculonecrotică;
- limfangita și adenopatia regională.

Virajul tuberculinic este stabilit prin succesiunea a două testări tuberculinice efectuate într-un an calendaristic, prima fiind negativă, și a doua pozitivă. Virajul semnifică primoinfecția tuberculoasă.

Efectul booster constă în creșterea rezultatului testului tuberculinic la efectuarea testării la intervale reduse de timp.

Rezultatul fals negativ poate fi determinat de următoarele condiții:

- factori care contribuie la imunosupresie: febră, cașexie, infecții virale și bacteriene, vaccinarea recentă, boli neoplazice, vârsta vulnerabilă (nou-născuți și vârstnici), tratament cu preparate imunosupresive;
- factori tehnici: administrarea tuberculinei expirate, diluții incorecte ale tuberculinei și denaturarea biochimică, injectare subcutanată sau intramusculară, tamponarea și masarea locului injectării, erorile de citire a rezultatelor;
- infecția tuberculoasă recentă (între 8 și 10 săptămâni de la expunere la infecție).

Rezultatul fals pozitiv este determinat de infecția cu micobacterii non-tuberculoase. Erorile de citire ale reacției tuberculice și efectul *booster* contribuie la interpretarea fals pozitivă a testului.

Pentru a diferenția rezultatul pozitiv al testului cutanat tuberculinic determinat de infecția naturală sau alergia post-vaccinală, au fost stabilite câteva criterii: prezența contactului infecțios, dimensiunea și culoarea papulei, evoluția papulei, istoricul de vaccinare BCG, aspectul cicatricei post-vaccinale, prezenta reacțiilor paraspecifice (*Tabelul 2.2*).

Tabelul 2.2

Diagnosticul diferențial al infecției naturale de alergia postvaccinală

| Indicatori | Infecția naturală | Alergia postvaccinală |
|---------------------------------|--|----------------------------------|
| Contactul infecțios | Prezent | Absent |
| Dimensiunea și culoarea papulei | Rezultat pozitiv sau hiperergic, culoare roșie, violacee | Rezultat moderat pozitiv Roz-pal |
| Evoluția papulei | În creștere | În diminuare |
| Istoricul de vaccinare BCG | Prezent, efectuat la mai mult de 5 ani | Prezent, recent |
| Reacții paraspecifice | Prezente | Absente |

Metodele serologice de diagnostic al infecției tuberculoase latente

Sensibilitatea redusă și specificitatea mică a testului cutanat la tuberculină au contribuit la dezvoltarea metodelor serologice de diagnostic al infecției tuberculoase. Testele serologice sunt metode atractive, rapide și simple, însă nerecomandate de OMS pentru diagnosticul tuberculozei. Sensibilitatea testelor serologice variază de la 1% la 60% și specificitatea de la 53% la 98,7%. Testele cu specificitate mare (>53%) au o sensibilitate redusă (1-21%) pentru diagnosticul tuberculozei.

Testele *in vitro* bazate pe producerea de interferon gama (IFN- γ), *interferon-gamma release assays* (IGRAs) măsoară cantitatea IFN- γ eliberat de limfocitele T stimulate cu antigenele micobacteriene. Cantitatea de IFN- γ este detectată prin metoda ELISA (*enzyme-linked immunosorbent*

assay) sau prin metoda ELISPOT (*enzyme-linked immunospot assay*). Testul Quantiferon-TB Gold Assay utilizează antigenii micobacterieni ESAT6 și CFP 10. Avantajele față de testele convenționale de testare cutanată cu tuberculină sunt sensibilitatea și specificitatea superioară, corelarea mai redusă cu infecția cu micobacteriile non-tuberculoase, reactivitatea încrucișată mai mică cu vaccinul BCG, cât și potențialul mai mare de a detecta infecția tuberculoasă. Din cauza absenței unui standard, determinarea credibilă a sensibilității și specificității este greu de prezis. De asemenea, nu sunt dovezi despre sensibilitatea testelor IGRA la persoanele HIV-infectate, imunocompromiși, copii, în tuberculoza extrapulmonară și infecția cu microbacterii rezistente. Utilizarea acestor teste, în special în țările cu incidență înaltă și cu resurse limitate, necesită studii suplimentare de confirmare.

Sinteza informației din tema 2

- 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 determinat de Robert Koch în 1882.
- Evenimentul declanșator al inflamației tuberculoase este hipersensibilitatea întârziată (reacția imună de tip IV).
- Elementele celulare componente ale granulomului tuberculos sunt monocitele circulante, care au migrat în țesutul inoculat și s-au transformat în macrofage, celule epitelioidoide și celule gigante Langhans, precum și limfocite T (fenotip CD4 și CD8).
- La secțiune transversală, în granulomul tuberculos se vizualizează necroza de caseificare, înconjurată de o coroană de celule gigante Langhans, spre periferie – macrofage, celule epitelioidoide, limfocite, iar marginal – limfocite B și leucocite neutrofile.
- Centrul de necroză caseoasă reprezintă o leziune necrotică a țesutului, care diferențiază granulomul tuberculos de cel tuberculoid. În granulomul tuberculoid nu se evidențiază necroza de caseificare.

- 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.
- Criteriile de diferențiere a infecției tuberculoase latente de tuberculoza activă sunt: anamneza epidemiologică, simptomatologia pacientului, rezultatele testelor de laborator (microbiologice, imunologice) și modificările radiologice la nivelul aparatului respirator.
- 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 și dispnee.
- Pentru diagnosticul infecției tuberculoase în Republica Moldova este utilizat testul cutanat la tuberculină cu 2 unități tuberculinice.
- Pentru diagnosticul infecției tuberculoase sunt folosite testele serologice, nerecomandate de OMS pentru diagnosticul tuberculozei, precum testele *in vitro* bazate pe producerea de interferon gama (IFN- γ), *interferon-gamma release assays* (IGRAs), care măsoară cantitatea IFN- γ eliberat de limfocitele T stimulate cu antigenele micobacteriene.
- Testele IGRA au o sensibilitate și specificitate superioară comparativ cu testele convenționale de testare cutanată cu tuberculină, corelează redus cu infecția cu micobacteriile non-tuberculoase, are o reactivitate încrucișată mai mică cu vaccinul BCG și un potențial mai mare de a detecta infecția tuberculoasă.
- Din cauza absenței unui standard și a dovezilor despre sensibilitatea testelor IGRAs la persoanele HIV-infectate, imunocompromiși, copii, în tuberculoza extrapulmonară și infecția cu microbacterii rezistente nu se recomandă folosirea acestor teste în țările cu incidență înaltă și cu resurse limitate.

TEMA III. DIAGNOSTICUL TUBERCULOZEI

Scopul lucrării practice și al seminarului la această temă constă, la nivel de cunoaștere, în crearea competențelor specifice în domeniul metodelor de diagnostic al tuberculozei active. La nivel de aplicare, se propune efectuarea practică a manoperelor și metodelor de diagnostic al tuberculozei active cu interpretarea rezultatelor și formularea diagnosticului final. Tipul de activitate practică este bazat pe efectuarea manoperelor de colectare a specimenelor clinice, realizarea metodelor de diagnostic al tuberculozei pulmonare și efectuarea altor metode necesare pentru investigarea pacienților cu tuberculoză. Metodele de instruire utilizate sunt: metoda de învățare bazată pe problemă și metoda raționamentului bazat pe cazul clinic. Studiul de caz va fi folosit pentru dezvoltarea gândirii clinice a studentului. Materialele necesare pentru realizarea lucrării practice sunt: stetoscop, tensiometru, termometru, puls oximetru, șervețele umede, mănuși, gel dezinfectant pentru mâini, depresor de limbă pentru examinarea cavității bucale, Peak flow metru. Studentul va purta halat alb și mască facială, bonetă și o pereche de papucei de protecție de unică folosință.

Durata de studiu pentru cursul dedicat diagnosticului tuberculozei este o oră academică și activitatea practică se va desfășura timp de șase ore academice.

Subiecte pentru pregătirea individuală a studentului

Pentru pregătirea individuală a studentului, în baza materialului acumulat, sunt propuse subiectele:

- Principiile de colectare, transportate și păstrare a specimenelor pentru diagnosticul tuberculozei.
- Examenul microscopic al sputei pentru identificarea bacililor acido-alcool-rezistenți.
- Examenul bacteriologic al specimenelor clinice pentru identificarea *Mycobacterium tuberculosis*. Testarea sensibilității micobacteriilor la medicamentele antituberculoase.

- Testele molecular genetice: GeneXpert MTB/Rif, GenoType®MTBDRplus, BD ProbeTec™, „fingerpringing”, spoligotyping pentru identificarea *Mycobacterium tuberculosis* și interpretarea rezultatelor.
- Clasificarea clinică a tuberculozei. Principiile clasificării și criteriile de stabilire a diagnosticului de tuberculoză.
- Pleurezia tuberculoasă. Patogenie, simptomatologie, evoluție, aspecte radiologice, diagnostic diferențial, tratament. Toracocenteza, indicații și metode de extragere a lichidului pleural. Examinarea lichidului pleural din punct de vedere microbiologic, biochimic și citologic.
- Meningita tuberculoasă. Patogenie, simptomatologie, evoluție, diagnostic diferențial, tratament și prognostic. Examinarea lichidului cefalorahidian din punct de vedere biochimic, microbiologic și citologic pentru diagnosticul meningitei tuberculoase.
- Alte investigații utilizate în examinarea pacientului cu tuberculoză.

Suportul teoretic

Istoricul bolii și examinarea clinică a pacientului. Metodele de examinare a pacientului cu tuberculoză

Istoricul bolii actuale constă în colectarea corectă a anamnezei. Anamneza bolii (*anamnesis morbi*) are ca scop elucidarea debutului bolii, acuzele bolnavului, dar și stabilirea factorilor cu risc de îmbolnăvire cu tuberculoză. Debutul tuberculozei poate fi imaperceptibil, adică pacientul este asimptomatic. Diagnosticul este stabilit ocazional prin examenul radiologic al cutiei toracice. În o treime din cazuri, debutul bolii poate avea caracter acut, putând lua masca clinică de tip pneumonic, gripal, hemoptizic sau pleuritic. Debutul acut contribuie frecvent la erori în diagnostic și întârzierea în inițierea tratamentului antituberculos. Totuși, majoritatea cazurilor depistate au un debut lent progresiv. Simptomatologia clinică este dominată de semnele clinice ale sindromului de intoxicație și sindromul bronhopulmonar.

O componentă importantă a anamnezei vieții (*anamnesis vitae*) este identificarea **factorilor cu risc crescut de îmbolnăvire**, precum:

- **factorii socioeconomici**: șomajul, vagabondajul, consumul cronic sau abuziv de alcool, fumatul activ, utilizarea drogurilor intravenoase etc.;
- **factorii epidemiologici**: contactul tuberculos și particularitățile epidemiologice cu risc sporit, de exemplu, istoricul de încarcerare, istoricul de migrație, instituționalizarea în aziluri pentru bătrâni sau pentru persoane cu tulburări mintale, adăposturi pentru persoane fără locuință;
- **factorii medico - biologici** includ bolile care reduc rezistența imună: infecția HIV, diabetul zaharat, ulcerul gastro-intestinal, insuficiența renală cronică, bolile neoplazice și tratamentul imunosupresiv, terapia biologică anti-TNF α , subponderabilitatea (<10% din greutatea ideală).

Manifestările clinice ale tuberculozei depind de asocierea cu diverși factori contributivi: vârsta pacientului, statutul imun, bolile asociate, virulența micobacteriilor etc. Localizarea pulmonară a bolii determină un spectru larg de manifestări clinice. A fost stabilită o dependență dintre extinderea procesului tuberculos și expresivitatea semnelor clinice. Totuși, sunt raportate cazuri cu manifestări clinice severe pe un fundal de proces tuberculos localizat, precum și simptomatologie săracă pe un fundal de proces tuberculos extins.

Semnele clinice sunt incluse în două mari sindroame: de intoxicație tuberculoasă și bronhopulmonar. Sindromul de intoxicație cuprinde următoarele componente clinice: astenie, scădere ponderală, subponderabilitate, inapetență, febră sau subfebrilitate vesperală, transpirații profuze nocturne. Sindromul bronhopulmonar sugestiv pentru tuberculoza pulmonară include tuse persistentă mai mult de 2-3 săptămâni, expectorații mucoase sau mucopurulente, hemoptizie, dispnee progresivă și durere toracică.

Spectrul manifestărilor clinice este larg la pacienții cu tuberculoză. Pacienții depistați prin examenul radiologic profilactic (screeningul activ) sunt, în majoritatea cazurilor, asimptomatici sau oligosimptomatici. Cel mai frecvent acuză astenie, irascibilitate, diminuarea sau dispariția poftei de mâncare, subfebrilitate, transpirații profuze vespérale, scădere a greutății corporale și tahicardie.

Majoritatea pacienților depistați pasiv prin examinarea suspecților simptomatici acuză tuse persistentă mai mult de 2-3 săptămâni, expectorații mucopurulente, dispnee, dureri în cutia toracică. Tusea debutează ca fiind iritativă, fără expectorații, de intensitate redusă în formele limitate de tuberculoză. Evoluează într-o tuse continuă, cu expectorații seroase, apoi muco-purulente, care se complică cu hemoptizii frecvente. Tusea intensă cu caracter convulsiv se întâlnește în tuberculoza ganglionilor limfatici intratoracici. Se datorează compresiei ganglio-bronșice. Frecvent, inspirul profund, efortul respirator, conversațiile îndelungate duc la apariția unei tuse chinuitoare, care poate determina vărsături. Volumul expectorațiilor este, de obicei, nesemnificativ în procesele limitate de tuberculoză pulmonară. În tuberculoza apărută pe un fundal de bronșită cronică tabagică, intensitatea, volumul și culoarea expectorațiilor este modificată. Expectorațiile muco-purulente în volum de peste 50 ml pe zi sunt caracteristice procesului tuberculos asociat bronșitei cronice tabagice. Expectorațiile voluminoase cu „gura plină” indică constituirea unei fistule bronho – pleurale și evacuarea revărsatului pleural. Expectorațiile muco-purulente intense demonstrează evacuarea unei caverne pulmonare. Hemoptizia este expectorația cu striuri de sânge proaspăt. Hemoptiziile recidivante sunt frecvente în procesele infiltrative recente și procesele cronice în acutizare. De asemenea, sunt descrise cazuri cu procese limitate de tuberculoză, care debutează cu hemoptizii într-o aparentă sănătate.

Dispneea are o intensitate diminuată, chiar și în tuberculoza extinsă. Cel mai frecvent are un caracter inspirator. Dispneea inspiratorie demonstrează prezența tulburărilor respiratorii restrictive, cauzate de diminuarea suprafeței patului alveolo-capilar. Disfonia, disfagia și tulburările de deglutiție indică tuberculoza laringelui sau a căilor aeriene superioare.

Durerile toracice sunt determinate de multiple cauze: afectarea pleurei, diafragmului, cutiei toracice; implicarea în procesul patologic a traheii și bronșiilor principale; vasoconstricția arteriolară în circuitul mic și tromboembolia arterei pulmonare; deplasarea mediastinului de către epansamentul pleural, fibroza pulmonară și rețracția organelor mediastinale. Cea mai frecventă cauză a durerilor toracice este afectarea inflamatorie a pleurei și pleurezia. În pleurezia uscată și în pleurezia de volum mic durerile toracice sunt localizate, intense, cu debut acut. Debutul brusc al durerilor toracice însoțite de dispnee sugerează apariția pneumotoraceului compresiv.

Febra, apreciată printr-o temperatură corporală peste 38°C, nu este frecventă. Totuși, subfebrilitatea (creșterea temperaturii până la 38°C) poate fi constatată în 40% din cazuri. În procesele extinse, curba temperaturii se modifică constant, având o tendință oscilantă. În formele generalizate, creșterea temperaturii poate depăși 39-40°C și se poate asocia cu frisoane.

Pierderea în greutate este un semn clinic caracteristic chiar de la debutul tuberculozei. Cașexia a oferit bolii corespondentul său în limba greacă *phthisis*, tradus în emaciere, de unde a provenit denumirea specialității de ftiziologie.

În literatura de specialitate au fost descrise „mășți ale tuberculozei”. Acestea sunt semne clinice necaracteristice, care contribuie la un diagnostic eronat al tuberculozei. „Măștile” sunt dominate de semne dispепtice, digestive, cardiace, neuroendocrine etc.

Examenul clinic este realizat pentru identificarea datelor obiective sugestive pentru tuberculoză. Inspecția confirmă subnutriția bolnavului, paliditatea tegumentelor, în cazuri grave – *habitus phthisicus*. Descrierea aspectului a fost realizată de Hipocrate, în anul 425 î.Hr., ca „o formă slabă a corpului, retractată ca o lentilă, cu ochi albaștri, leucoflegmatic cu scapule evidente asemenea unor aripi”.

O atenție deosebită se va acorda inspecției cutiei toracice. Cutia toracică demonstrează semne sugestive pentru tuberculoză doar în procesele

severe: amplitudinea costală redusă (în procese infiltrative extinse), participarea asimetrică a cutiei toracice la respirație (în epanșamente pleurale masive), implicarea musculaturii respiratorii accesorii (în insuficiența respiratorie). Percuția cutiei toracice demonstrează o sonoritate pulmonară diminuată (în infiltrate extinse) sau absentă (în epanșament pleural), sonoritate pulmonară accentuată (destrucții pulmonare extinse, emfizem pulmonar compensator, pneumotorax). Frecvent auscultația cutiei toracice demonstrează o divergență între sărăcia datelor de auscultație și bogăția semnelor radiologice. Sonoritatea anormală poate indica tipul și localizarea patologiei. Se pot ausculta raluri de calibru diferit: cel mai frecvent raluri supcrepitante în regiunea toracică superioară (supra-, subclavicular, interscapular), raluri crepitante difuze (indicator al congestiei pulmonare), raluri ronflante, suflu amforic (în proces cronic asociat cavernei gigante), suflu tubar (în epanșamentul pleural). Sindromul cavitat care include raluri sonore, respirație amforică, gurguiente este caracteristic cavernelor gigante.

Indiferent de tipul anomaliilor auscultative, localizarea lor în zona vulnerabilă a plămânilor, adică în segmentele superioare și caracterul circumscris „în focar”, constituie indicatori de suspecție a tuberculozei.

Realizarea și evaluarea rezultatelor examenelor de laborator

Conform protocolului clinic național actual investigarea paraclinică va include:

- Examenul radiologic al cutiei toracice, care frecvent pune în evidență un aspect polimorf, compus dintr-un complex de leziuni proliferative, exudative, necrotice și modificări fibroase.
- Analiza generală a sângelui demonstrează anemie, cel mai frecvent ferodeficientă, cu expresivitate clinică diferită; leucocitoză cu devierea formulei leucocitare la stânga în procesele extinse cu evoluție îndelungată; limfocitoză în formele limitate de tuberculoză, ca apoi să evolueze în limfopenie în formele severe; sindromul inflamator sistemic apreciat prin creșterea vitezei de sedimentare a sângelui, creșterea proteinelor de fază acută (proteina

C reactivă, ceruloplasmina) și a lactat dehidrogenazei; creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor.

- Analiza biochimică a sângelui demonstrează sindromul hepatocitolitic, retenția azotată, perturbările echilibrului hidroelectrolitic, în dependență de comorbiditățile asociate.
- Coagulograma are rol în stabilirea coagulopatiilor asociate.
- Sumarul de urină se efectuează cu rol de identificare a elementelor celulare în urină: eritrocite, leucocite, dar și compuși biochimici (urați, fosfați).
- Testul Elisa pentru screeningul infecției HIV este obligatoriu pentru toți pacienții, iar în cazul unui rezultat pozitiv, confirmarea rezultatului se face prin tehnica Western-Blot.
- Examenul microbiologic al sputei sau altor specimene biologice, în dependență de contextul clinic: examenul microscopic al frotiului colorat prin metoda Ziehl-Neelsen sau fluorocrom, examenul sputei prin metoda molecular genetică XpertMTB/RIF și metodele culturale.
- Individual, se recomandă: fibroscopia bronșică, biopsia și examenul histologic al bioptatului, ecografia organelor abdominale.

Examenul microscopic. Modalități și principii generale de recoltare, transportare și păstrare a produselor patologice

Examenul microscopic al frotiul sputei colorat prin metoda Ziehl-Neelsen permite stabilirea diagnosticului de tuberculoză în cazul în care cantitatea de bacili acido-alcoolorezistenți (BAAR) depășește 100.000 BAAR/ml de spută. Este cea mai ieftină, rapidă și accesibilă metodă de identificare a agentului etiologic a tuberculozei. Sensibilitatea atinge 20-40%, iar rezultatul pozitiv se asociază cu procesele extinse, destrucții masive ale parenchimului pulmonar și un pericol epidemiologic avansat. Totuși, identificarea BAAR nu confirmă prezența micobacteriilor tuberculoase, deoarece și micobacteriile atipice au același aspect. Sensibilitatea metodei microscopice depinde substanțial de calitatea materialului

patologic recoltat. Ca specimen poate servi sputa, lavajul bronho-alveolar, lichidul pleural, aspiratul gastric, urina, materialul biptic, materialul colectat în cadrul intervențiilor chirurgicale etc. Durata de păstrare a materialului biologic nu trebuie să depășească 3 zile. Temperatura de păstrare nu trebuie să depășească 4-8°C. Cel mai eficient specimen clinic constituie sputa.

Datorită productivității reduse în procesele tuberculoase incipiente, se pot folosi doar câteva metode de inducere a sputei. Inhalatiile cu soluții saline și tratamentul cu preparate mucosecretoare sunt preferate. Probele de spută sunt recoltate în două zile succesive de evaluare clinică. Sputa se recoltează dimineața devreme, înainte de mâncare, după ce pacientul a clătit gura și nu a fumat cel puțin două ore înainte de recoltare. După recoltare se va completa formularul de solicitare a examenului microscopic TB06 (anexa X). Personalul medical care recepționează recipientul cu sputa recoltată va fi obligat să inspecteze calitatea acesteia. O spută calitativă este vâscoasă, mucoasă, cu fragmente de țesut necrozat, poate prezenta o varietate de culori de la alb la verde mat.

Colorația Ziehl-Neelsen permite examinarea microscopică a froțiului. Se examinează 100 de câmpuri microscopice. Pentru un rezultat negativ este necesar de examinat 300 de câmpuri microscopice. Se recoltează cel puțin 2 probe de spută: prima recoltare la adresare și a doua probă, definită proba „matinală”, este recoltată în ziua următoare.

Evidențierea microscopică a micobacteriilor se bazează pe proprietatea de acido-alcool-rezistență. La microscop, bacilii au aspect de bastonașe drepte sau incurbate cu capete rotunjite, cu lungimea de 1-5μm și grosimea de 0,2-0,5 μm, dispuse izolat sau grupate în grămezi. Deseori, ei conțin granule cu diametrul egal cu grosimea bacilară, determinând aspect de mătâni.

Prin metoda microscopică a sputei prin colorația Ziehl-Neelsen sau fluorocrom vor fi examinate ambele probe, iar prin metoda molecular genetică GeneXpert doar una, preferabilă fiind proba matinală, considerându-se că este mai calitativă. Raportarea și înregistrarea rezultatelor

microscopiei se efectuează utilizând formularul TB-05. Rezultatele examinării trebuie să corespundă scalei de gradație IUATLD evidențiată în *tabelul 3.1*.

Tabel 3.1

Gradația rezultatelor microscopiei sputei la colorația Ziehl-Neelsen

| Număr de BAAR | Rezultat | Gradare |
|--|----------|------------------------------|
| 0 BAAR în 100 câmpuri microscopice | Negativ | - |
| 1 - 9 BAAR în 100 câmpuri microscopice | Pozitiv | Se notează numărul de bacili |
| 10 - 99 BAAR în 100 câmpuri microscopice | Pozitiv | 1+ (slab pozitiv) |
| 1 - 10 BAAR într-un câmp microscopic | Pozitiv | 2+ (moderat pozitiv) |
| > 10 BAAR în câmp microscopic | Pozitiv | 3+ (intens pozitiv) |

Utilizarea metodei fluorocrom a crescut sensibilitatea metodei microscopice cu 10-20%, însă dezavantajul a constituit creșterea prețului investigației. Microscopia fluorescentă este laborioasă și necesită personal instruit. Este bazată pe depistarea micobacteriilor cu ajutorul coloranților fluorocromi: auramina, acridina oranj, rodamina sau corifosfina. Acizii micolici din peretele celular au afinitate pentru colorația fluorocrom (auramina-fenol), ceea ce permite reținerea colorantului după decolorarea cu acizi-alcooli. Bacilii capabili să reflecte fluorescent se evidențiază ca fiind galbeni pe un fon negru la examinarea cu lampa fluorescentă.

Cultivarea micobacteriilor pe mediile de cultură este „standardul de aur” în diagnosticul tuberculozei. Rezultatul pozitiv este obținut dacă sunt cel puțin 50 de micobacterii viabile într-un ml de spută sau alt material biologic. După identificarea coloniilor micobacteriene se efectuează obligatoriu testarea sensibilității lor la medicamentele antituberculoze de linia întâi: izoniazida, rifampicina, streptomycină și etambutolul. Cultivarea necesită cel puțin 4-6 săptămâni, iar rezultatul final este oferit peste 120 de zile.

Tuturor pacienților cărora li s-a confirmat diagnosticul de tuberculoză prin metoda microscopică, GeneXpert MTB/RIF sau clinico-radiologică, li se va recolta sputa, care se va examina prin metoda culturală pe mediile convenționale (Löwenstein-Jensen și MGIT BACTEC) cu evaluarea sensibilității la medicamente de linia 1-a (izoniazidă, rifampicină, etambutol și streptomycină).

În cazul persoanelor cu GeneXpert MTB/RIF rezistent, sputa probei pozitive se va examina microbiologic prin metoda culturală pe mediul lichid MGIT BACTEC cu evaluarea sensibilității la medicamente de linia 1 (izoniazidă, rifampicină, etambutol) și linia 2 (amikacina, capreomicina, ciprofloxacina, ethionamida, kanamicina, levofloxacina, ofloxacina, PAS). În dependență de echipamentele din laborator, sputa va fi examinată prin metoda molecular genetică MTBDRsl. Sputa pacienților cu risc sporit de a se îmbolnăvi de tuberculoză drog-rezistentă dar care prezintă rezultat ce demonstrează sensibilitate păstrată la rifampicină se vor examina suplimentar prin metoda MTBDRplus versiunea 2, care reprezintă o metodă molecular-genetică care testează sensibilitatea la izoniazidă și rifampicină. Tuturor pacienților cu rezultat negativ al sputei la microscopie și la metoda molecular-genetică, însă cu risc sporit pentru tuberculoza drog-rezistentă și cu simptome sugestive pentru tuberculoză, li se va efectua examinarea sputei prin metoda culturală pe mediul lichid MGIT BACTEC cu evaluarea sensibilității la medicamente de linia I.

Examenul microscopic al sputei prin colorația Ziehl-Neelsen este investigația care nu oferă o sensibilitate și specificitate mare, însă are rol epidemiologic prin depistarea pacienților contagioși. Este avantajos față de alte metode prin costul redus și accesibilitatea majoră, însă are dezavantajul de a avea o sensibilitate foarte joasă.

Conform recomandărilor internaționale, depistarea majorității suspectilor de tuberculoză pulmonară se realizează prin metoda pasivă cu examinarea microscopică a sputei. Dezavantajul esențial al acestei metode este marja mare a sensibilității (20-80%). În Republica Moldova doar 37% din cazurile noi sunt microscopice pozitive. Aceasta se explică prin

multitudinea factorilor contributivi: metoda de colectare, păstrare, transportare, colorare a sputei, citire a frotiului și experiența tehnicianului. Pentru ameliorarea sensibilității metodei a fost implementată colorația cu fluorocrom. Microscopia fluorescentă a crescut sensibilitatea metodei microscopice cu 10%. Metodele de decontaminare asociată centrifugării sputei au crescut sensibilitatea metodei microscopice cu 11-26%. Sedimentarea pasivă, pentru 30 de minute – câteva ore, urmată de decontaminare crește nesemnificativ sensibilitatea metodei microscopice.

Corectitudinea colectării probelor de spută, păstrarea, transportul, prelucrarea și examinarea frotiurilor este reflectată asupra ratei rezultatului pozitiv la examenul microbiologic (microscopic și în cultură). Conform recomandărilor protocolului clinic național, se colectează 2 probe de spută, prima - proba la cerere (prelevată în momentul vizitei pacientului la instituția medico-sanitară, cel mai frecvent asistența medicală primară) și a doua probă, numită „matinală”, adusă în dimineața următoare. Cea de a doua se consideră ca fiind superioară probei la cerere, dacă bolnavul a fost corect instruit și a executat corect instrucțiunile manoperei de prelevare, dar și din cauza acumulării secrețiilor traheo-bronșice în timpul nopții. Datorită bogăției florei saprofite a arborelui traheo-bronșic, majoritatea speciilor arborelui bronșic (sputa expectorată, sputa indusă, spălătura traheo-bronșică, lavajul bronhoalveolar) sunt contaminate cu flora nespecifică, care în aceleași condiții de cultivare se dezvoltă mai repede și expun rezultate eronate. Volumul prelevat este important atât pentru examinarea prin microscopie și în cultură, cât și pentru metoda molecular genetică. Volumul eșantionului mai mare de 5 ml oferă o sensibilitate mai înaltă, mai ales pentru examenul microscopic și pentru testarea molecular-genetică.

Metodele de recoltare a sputei sunt următoarele:

- expectorația spontană a sputei;
- provocarea tusei cu stimularea expectorației: aerosoli expectoranți cu soluție salină de 10%, iritarea faringelui cu tampon steril, spălătura bronșică;
- aspirarea secrețiilor traheo-bronșice prin fibroscopie;
- sondajul gastric la copii.

Transportarea prelevatelor necesită a fi efectuată conform standardelor de biosecuritate, în recipiente închise. După recoltare, eșantionul de spută necesită a fi prelucrat prin succesiunea metodelor: digestie, omogenizare, decontaminare și concentrare. Decontaminarea chimică cu N-acetil-L-cisteină-NaOH este cea mai frecventă metodă de decontaminare chimică, care însă reduce sensibilitatea probelor în cultură, din cauza acțiunii sale bactericide. Metoda de concentrare prin centrifugare este importantă pentru creșterea sensibilității examenului microscopic, deoarece pentru analiza se ia supernatantul, care conține o concentrație mare de bacili. Un avantaj vizibil al investigațiilor molecular-genetice față de cele microbiologice convenționale este absența impactului depozitării, transportului și decontaminării asupra rezultatului final. Rezultatul este pozitiv prin identificarea secvențelor de ADN specifice, indiferent dacă bacilii sunt viabili sau morți, dacă proba este contaminată sau nu.

Examenul bacteriologic. Cultivarea micobacteriilor pe medii solide și lichide (Löwenstein-Jensen, BACTEC, MB/BacT). Metodele de testare a sensibilității Mycobacterium tuberculosis la medicamentele antituberculoase

„Standardul de aur” în diagnosticul tuberculozei este cultura, fiind utilizate atât medii solide (Löwenstein-Jensen, Ogawa), cât și lichide (Middlebrook 7H). Cultura este mult mai sensibilă decât microscopia și permite testarea sensibilității la medicamente. În timp ce pentru un rezultat microscopic pozitiv este necesară o concentrație de aproximativ 5.000-10.000 BAAR/ml în spută, cultura poate detecta de la 10 până la 100 bacterii viabile/ml. Detecția creșterii *Mycobacterium tuberculosis* pe medii solide este posibilă în 12 săptămâni comparativ cu 3-8 săptămâni pe medii lichide.

Mediile de cultură necesare pentru cultivarea *in vitro* a micobacteriilor conțin săruri minerale, glucoză (sursă de carbon), aminoacizi (sursă de azot) și substanțe organice naturale (ser, albumină). Cel mai folosit este mediul solid Löwenstein-Jensen, în compoziția căruia intră elementele nutritive și colorantul verde malahit ca indicator de pH. Condițiile

optime de creștere sunt temperatura 37.5-38.0°C și pH 7-7.5 în condiții de aerobioză. Creșterea bacililor tuberculoși este foarte lentă, primele colonii încep să apară pe mediile solide după 10-15 zile și devin mature după 3-4 săptămâni. Pe mediul Löwenstein-Jensen, coloniile de *Mycobacterium tuberculosis* au aspect de colonii uscate, proeminente, verucoase, rugoase (tip R, engl. „rough”, aspect eugonic de culoare gălbuie). Coloniile de *Mycobacterium bovis*, pe mediul solid, sunt netede (tip S, engl. ”smooth”), plate, de culoare albicioasă cu aspect cremos.

Tehnicile de cultură rapidă, tip BACTEC/MBBACT, folosesc medii lichide de tip Middlebrook 7H9/7H12. Există diferite tipuri de aparate automate pentru cultura micobacteriilor pe medii lichide selective: BACTEC TB 460, BACTEC MGIT 960, BacT/Alert3D.

Sistemul BACTEC 460 TB este un sistem de detecție radiometric semiautomat care utilizează un mediu lichid cu acid palmitic marcat cu ^{14}C . Micobacteriile catabolizează acidul palmitic și eliberează $^{14}\text{CO}_2$, care este cuantificat automat de sistem. Bioxidul de carbon (CO_2) radioactiv este măsurat cantitativ. Numărul obținut precizează indicele de creștere. Rata de producere a CO_2 radioactiv este direct proporțională cu rata de multiplicare a micobacteriilor. Rezultatul pozitiv se poate constata în 4-25 zile.

Sistemul BACTEC MGIT 960 se bazează pe principiul colorimetric pentru a detecta automatizat fluorescența unui fluorocrom inclus în tuburi cu mediu lichid de cultură Middlebrook 7H₁₂. Tuburile din sistem sunt examinate la fiecare 60 minute. Inițial, fluorescența este inhibată de O_2 prezent în mediul de cultură. Creșterea micobacteriilor scade nivelul de O_2 din mediu și proprietatea de a stopa fluorescența este fixată de senzori. Tubul este marcat pozitiv dacă este detectată fluorescența. Pentru *M. tuberculosis* pozitivarea apare în 3-21 zile (în mediu 14 zile), iar pentru micobacteriile non-tuberculoase în 7 zile.

Metoda MB/BacT-Alert utilizează mediul lichid Middlebrook 7H9, având la bază principiul colorimetric, care monitorizează multiplicarea micobacteriilor pe măsura acumulării CO_2 . Dispozitivul detectează reflectometric lumina la nivelul detectorului la fiecare 10 minute. Detectorul

este încorporat în partea de jos a tubului cu cultură. La schimbarea culorii de la verde închis spre galben se produce un semnal optic și sonor.

În momentul de față, există diferite metode de testare a sensibilității la preparatele antituberculoase. Metoda directă, în cazul persoanelor cu rezultatul pozitiv la examenul microscopic, presupune însămânțarea pe mediile solide sau lichide, mediul martor și pe mediile cu medicamente antituberculoase a unui inocul de spută (sau alt produs patologic) după decontaminare. În metodele indirecte testarea sensibilității este realizată după izolarea culturii micobacteriene dintr-o probă clinică.

Cele mai importante avantaje ale mediilor de cultură lichide față de cele solide sunt sensibilitatea mai mare și timpul mai redus până la obținerea rezultatelor cultivării speciimenelor. Dezavantajul evident este costul mare al investigației și necesitatea menținerii unui echipament de laborator costisitor. „Standardul de aur” recomandat pentru izolarea *M. tuberculosis* este de a inocula cel puțin un tub cu mediu solid și unul cu mediu lichid.

Metodele standardizate pentru determinarea rezistenței la medicamentele antituberculoase frecvent utilizate:

1. Folosind mediul solid Löwenstein-Jensen:

- *Metoda concentrațiilor absolute (Meissner)* este o metodă indirectă, care folosește tulpini izolate în prealabil. Suspensia bacteriană este inoculată pe medii fără medicament și medii care conțin concentrații gradate de medicament. Concentrația minimă inhibitorie este cea mai mică concentrație de medicament care inhibă creșterea. Dezavantajul metodei este durata lungă necesară pentru interpretarea rezultatelor.
- *Metoda proporțiilor (Canetti)* determină procentul de creștere (număr de colonii) a unui inocul pe medii de referință fără medicament comparativ cu o creștere pe medii de cultură ce conține concentrația critică (sau intervalul de concentrații) a medicamentului testat.
- *Metoda coeficientului de rezistență (Mitchison)* constă în evaluarea creșterii tulpinii pacientului și tulpinii de referință sensibile,

realizată în 5 tuburi cu concentrații diferite ale fiecărui medicament antituberculos. Rezistența este exprimată ca raportul dintre concentrația minimală inhibitorie a tulpinii testate și, respectiv, a tulpinii de referință.

2. Folosind mediul lichid:

- *Metoda radiometrică BACTEC 460* permite testarea sensibilității la preparatele de linia I și a II-a.
- *Metoda colorimetrică BACTEC MGIT 960* este recomandată pentru testarea sensibilității la medicamentele de linia I și a II-a.
- *MB BacT/Alert* sau *VersaTrek* permite testarea sensibilității la preparatele de linia I-a.

3. Metode fenotipice rapide:

- *Metoda nitrat-reductazei (Griess)* poate fi folosită ca metodă directă sau indirectă. Este o tehnică pe mediu lichid sau solid care măsoară reducerea azotului de către tulpinile *M. tuberculosis*, ce indică creșterea și rezistența la izoniazidă și la rifampicină. Mediul este suplimentat cu nitrat de potasiu sau de sodiu, care va fi redus la nitrit la creșterea activă a *M. tuberculosis* și tuberculoză plctectat printr-o culoare roz-violetă atunci când în tub se adaugă un reactiv de detecție (reactiv Griess).
- *Metoda observării microscopice directe* - este o tehnică manuală bazată pe observarea microscopică a formării de corzi în mediul lichid (Middlebrook 7H9/7H12) pe plăci din plastic cu godeuri. Este utilizată pentru testarea rapidă a sensibilității la preparatele de linia I-a și la cele de linia a II-a.
- *Tehnica gelozei în strat subțire* utilizează microscopia optică pentru a detecta simultan creșterea coloniilor *M. tuberculosis* și rezistența față de izoniazidă și rifampicină direct din speciamentele de spută prelucrate. Plăcile cu un strat subțire de mediu solid suplimentat (Middlebrook 7H10, 7H11) cu și fără antibiotice sunt inoculate cu speciamente de spută, incubate și examinate la microscop. Microcoloniile *M. Tuberculosis* pot fi detectate în mai puțin de 7 zile, cu rezultate pentru sensibilitate în decurs de 10-15 zile.

Metodele molecular-genetice de identificare a speciilor în cadrul complexului *Mycobacterium tuberculosis*

Metodele molecular-genetice de amplificare a acizilor nucleici au intrat în uzul curent al laboratoarelor de referință în microbiologia micobacteriană. În prezent, pentru identificarea acizilor nucleici micobacterieni se folosesc metodele: PCR Amplicor (Roche Molecular Systems), amplificarea mediată prin transcripție (metoda de amplificare MTD), metoda GenoType Mycobacteria Direct Assay (Hain Lifescience), metoda de amplificare a catenei prin deplasare (metoda BD Probe Tec), metoda de amplificare isothermală mediată prin buclă (LAMP; Eiken Chemical Co.).

Metoda Xpert MTB/RIF reprezintă o metodă molecular-genetică care evidențiază ADN-ul micobacterian și mutațiile genei *rpoB* responsabilă de rezistența față de rifampicină. A fost implementată la nivel național în Republica Moldova în anul 2014. Pentru executarea metodei este necesar echipamentul GeneXpert Cepheid furnizat de compania Sunyvale. Echipamentul include un instrument pentru inserarea a 1-16 cartușe, un calculator, un program pentru citirea rezultatelor și un scanner pentru citirea codului de bare. Pentru efectuarea reacțiilor de polimerizare în lanț se utilizează cartușe care conțin reactivi. În interiorul reactivilor se derulează reacția de polimerizare. Rezultatele testului sunt interpretate de sistemul GeneXpert DX prin măsurarea semnalelor de fluorescență. Tipurile de rezultatele obținute sunt:

1. MTB detectat – a fost identificat ADN-ul complexului *Mycobacterium tuberculosis complex*; MTB detectat și rezistența la rifampicină detectată – a fost identificată mutația genei *rpoB* responsabilă de rezistența la rifampicină; MTB detectat și mutația genei *rpoB* a fost indeterminată;
2. MTB nedetectat - nu a fost identificat ADN-ul complexului *Mycobacterium tuberculosis*;
3. Invalid – prezența sau absența ADN-ul complexului *Mycobacterium tuberculosis complex* nu poate fi determinată;
4. Eroare – lipsa rezultatului.

Rezultatul testului depinde de numărul de micobacterii, metodele de colectare a sputei, manipulare, depozitare și transportare. Rezultatul pozitiv nu indică obligatoriu prezența microorganismelor viabile. Acesta poate fi obținut la evaluarea pacienților care au fost tratați și se mai produce eliminarea bacililor după finalizarea tratamentului. Din considerențele enumerate, evaluarea pacientului pe durata tratamentului și după finalizarea lui nu este recomandată prin metoda GeneXpert. Testul este nelaborios și necesită puțin timp pentru efectuare. Rezultatul este obținut în 2 ore și nu impune condiții de biosecuritate. Este utilizat în laboratoarele regionale și instituțiile medicale primare. Avantajul constă în secvențierea genei *rpoB*, care permite identificarea micobacteriilor și detecția mutației responsabile de rezistența la rifampicină. Reacția se execută într-un sistem închis, prin urmare, șansa de contaminare este scăzută semnificativ. Testul nu necesită obligativitatea prelucrării sputei și poate fi folosit direct pe spută. Dezavantajul principal este costul și complexitatea metodei.

Criteriile de stabilire a diagnosticului de tuberculoză

Diagnosticul de tuberculoză devine un diagnostic prezumptiv în baza contextului clinic. Un diagnostic prezumptiv este bazat pe semnele clinice ale sindromului de intoxicație și bronhopulmonar; contextul epidemiologic (contactul tuberculos și condițiile cu risc epidemiologic crescut) și modificările radioimagistice. Totuși, confirmarea obiectivă a diagnosticului clinic nu poate avea loc decât în urma izolării și identificării prin metode microbiologice pe medii de cultură convenționale a *Mycobacterium tuberculosis* sau prin metodele molecular genetice.

Diagnosticul de tuberculoză este confirmat prin următoarele metode:

1. Examenul microscopic:
 - Microscopia sputei la colorarea Ziehl-Neelsen;
 - Microscopia sputei la colorarea cu fluorocrom (auramina-rodamină).
2. Examenul bacteriologic prin cultură:
 - Metoda bacteriologică prin însămânțare pe mediul de cultură solid Löwenstein-Jensen;

- Metoda bacteriologică prin însămânțare pe mediile de cultură lichide: MGIT BACTEC, MB/BacT.
- 3. Metodele molecular-genetice: GeneXpert MTB/RIF, GenoType MTBDRPlus, GenoType MTBDRsl, BD ProveTec.
- 4. Metoda histologică de examinare a preparatelor obținute din biopsiile organelor punctate sau din exerezele chirurgicale.
- 5. Metoda clinico-radiologică.

Clasificarea tuberculozei

Clasificarea clinică a tuberculozei permite medicului să obțină o viziune de ansamblu asupra procesului tuberculos, prognosticului și tacticii terapeutice. Prima clasificare a tuberculozei i-a aparținut lui Turbanov-Gerhard. Această clasificare a diferențiat procesul tuberculos în dependență de localizare în 3 stadii. Stadiul 1 a inclus procesele cu localizare apicală, în stadiul 2 au fost identificate procesele cu localizare apicală și în segmentele mediane și stadiul 3 a cuprins procesele generalizate. O altă clasificare a fost stabilită de Ashoff, care s-a bazat pe fazele procesului tuberculos. Aceasta permitea stadializarea tuberculozei doar la necropsie. Clasificarea lui Ranke a diferențiat din punct de vedere patogenic tuberculoza primară, care urmează primoinfecției tuberculoase, tuberculoza secundară – rezultat al reactivării infecției tuberculoase latente și tuberculoza organelor extraratorii. În 1923, a fost stabilită de către A.I. Abricosov o nouă clasificare, bazată pe aspectul clinico-radiologic, faza procesului tuberculos și rezultatul examenului microbiologic al sputei. În prezent, această clasificare este valabilă pe tot teritoriul Comunității Statelor Independente. Clasificarea tuberculozei, conform protocolului actual, include câteva compartimente:

1. Formele clinice ale tuberculozei;
2. Localizarea;
3. Faza procesului tuberculos (evolutivă, regresivă, stabilizare și staționară);
4. Rezultatul examinării prin metodele microbiologice și molecular-genetice;

5. Complicațiile;
6. Tipul de înregistrare a cazului în dependență de istoricul tratamentului antituberculos.

Componentele diagnosticului clinic de tuberculoză sunt: forma clinică a tuberculozei, localizarea topografică, faza evolutivă, rezultatul examenelor microbiologice și molecular-genetice valabile, complicațiile, tipul de caz conform istoricului de tratament și bolile asociate.

Clasificarea tuberculozei conform Clasificatorului Internațional al Maladiilor Versiunea 10

Formele clinice ale tuberculozei pulmonare sunt:

- A 15.7; A16.7 Complexul tuberculos primar;
- A 19.0 Tuberculoza pulmonară diseminată (miliară);
- A 15.0.1.2.3; A 16.0.1.2 Tuberculoza pulmonară nodulară;
- A 15.0.1.2.3; A 16.0.1.2 Tuberculoza pulmonară infiltrativă;
- A 15.0.1.2.3; A 16.0.1.2 Tuberculoza pulmonară fibro-cavitară;
- A 15.5; A 16.4 Tuberculoza laringelui, traheii și bronhiilor.

Formele clinice ale tuberculozei extrapulmonare sunt:

- A 15.6; A16.5 Pleurezia tuberculoasă (empiemul);
- A 15.4; A16.3 Tuberculoza ganglionilor limfatici intratoracici;
- A 15.8; A16.8 Alte forme de tuberculoză a căilor respiratorii;
- A 17.0.1.8.9 Tuberculoza sistemului nervos;
- A 19.1 Tuberculoza generalizată (poliserozita, miliară cu localizări multiple);
- A 18.0 Tuberculoza oaselor și articulațiilor;
- A 18.1 Tuberculoza aparatului urogenital;
- A 18.2 Adenopatia tuberculoasă periferică; A 18.3 Tuberculoza peritoneului, intestinului, ganglionilor limfatici mezenterici;
- A 18.4 Tuberculoza pielii și țesutului celular subcutanat;
- A 18.5 Tuberculoza ochiului ;
- A 18.6 Tuberculoza urechii;
- A 18.7 Tuberculoza suprarenalelor;
- A 18.8 Tuberculoza altor organe precizate.

Sechele de tuberculoză

B 90.0 Sechele de tuberculoză a sistemului nervos;

B 90.1 Sechele de tuberculoză urogenitală;

B 90.2 Sechele de tuberculoză ale oaselor și articulațiilor;

B 90.8 Sechele de tuberculoză ale altor organe;

B 90.9 Sechele de tuberculoză ale aparatului respirator;

Caracteristica procesului de tuberculoză este evaluată în baza următoarelor metode.

Microbiologică:

- microscopia sputei;
- metoda molecular-genetică (Xpert MTB/Rif etc.);
- metoda culturală;
- metoda histologică;
- metoda clinico-radiologică.

Localizarea și extinderea procesului tuberculos:

- Într-un plămân, cu afectarea a 1-2 segmente – tuberculoza limitată;
- Cu afectarea a 3 și mai multe segmente - tuberculoza extinsă ;

Faza procesului tuberculos:

- evolutivă (infiltrație, distrucție, diseminare);
- regresivă (resorbție, indurație);
- staționară (fără dinamică radiologică);
- stabilizare.

Faza procesului tuberculos permite stabilirea activității infecției tuberculoase și dinamica evoluției.

Complicații:

- Hemoptizie;
- Pneumotorax spontan;
- Insuficiența pulmonară;
- Cord pulmonar cronic;
- Atelectazie;
- Amiloidoză;
- Insuficiența organelor afectate;
- Fistule.

Caracteristica tipului de înregistrare a cazului conform istoricului de tratament antituberculos:

- **Caz nou** – pacient care nu a primit niciodată tratament sau a primit mai puțin de 1 lună.
- **Recidivă** – pacient care a primit tratament antituberculos și a finalizat cel mai recent tratament cu rezultatul „vindecat” sau „tratament încheiat”, actualmente fiind diagnosticat cu un nou episod de tuberculoză.
- **Retratament după eșec** – pacient care reia tratamentul antituberculos, după ce a fost evaluat „eșec” la tratamentul anterior.
- **Retratament după pierderea din supraveghere** – pacient care reîncepe tratamentul antituberculos după evaluarea sa ca „pierdut din supraveghere”.
- **Altele** – pacient care a inițiat tratamentul peste hotare și a venit să-l continue în Republica Moldova (documentat).
- **Caz de TB depistat post-mortem** – pacient care a fost diagnosticat după deces, prin autopsie.

Caracteristica conform tipului de rezistență la medicamentele antituberculoase:

- **Caz TB monorezistentă** – caz de tuberculoză cu testul de sensibilitate medicamentoasă care a confirmat rezistența la un singur medicament antituberculos de linia întâi.
- **Caz de TB polirezistentă** – caz de tuberculoză cu testul de sensibilitate medicamentoasă care a confirmat rezistența la două sau mai multe medicamente de linia întâi, cu excepția izoniazidei și rifampicinei.
- **Caz de TB multidro-g-rezistentă (TB-MDR)** – caz de tuberculoză cu testul de sensibilitate medicamentoasă, care a confirmat rezistența la izoniazidă și rifampicină, cu sau fără rezistență la alte medicamente.
- **Caz de TB cu rezistență extinsă (TB-XDR)** – caz de TB-MDR cu rezistență adițională la orice fluorochinolon (ciprofloxacina,

levofloxacină, ofloxacină) și la cel puțin unul dintre preparatele injectabile (capreomicină, kanamicină, amikacină).

- **Caz de TB cu rezistență la rifampicină (RR)** – caz de tuberculoză cu rezistență la rifampicină determinată prin metodele fenotipice sau genotipice cu sau fără rezistență la alte medicamente antituberculoase.

Caracteristica tipului de caz, care inițiază tratamentul pentru MDR TB:

- **Caz nou** – pacient care nu a luat niciodată tratament sau a primit mai puțin de 1 lună;
- **Recidivă** – pacient care a primit tratament antituberculos și a finalizat cel mai recent tratament cu rezultatul „vindecat” sau „tratament încheiat”, actualmente fiind diagnosticat cu un nou episod de tuberculoză.
- **Retratament după eșec din caz nou** – pacient care reîncepe tratamentul antituberculos după ce a fost evaluat „eșec” la primul tratament cu medicamente antituberculoase de linia I.
- **Retratament după eșec din retratament** – pacient care reia tratamentul antituberculos după ce a fost evaluat „eșec” la cel mai recent retratament.
- **Retratament după pierderea din supraveghere** – pacient care reîncepe tratamentul antituberculos după evaluarea sa ca „pierdut din supraveghere”.
- **Altele** – pacient care a inițiat tratamentul peste hotare și a revenit să-l continue în Republica Moldova (documentat).

Alte metode de investigare a pacientului cu tuberculoză activă

Metodele de diagnostic radioimagic

Metodele de diagnostic radioimagic în tuberculoza pulmonară sunt: radiografia standard de față și profil, radioscopia și tomografia convențională. În cazuri individuale se recomandă tomografia computerizată de înaltă rezoluție (HRCT) și rezonanța magnetică nucleară.

Scopul investigației radio-imagistice este diagnosticul bolii, aprecierea extinderii procesului, apariției complicațiilor și dinamica evoluției sub acțiunea tratamentului.

Semiologia radiologică a tuberculozei aparatului respirator integrează următoarele elemente, care se pot asocia și prezintă diferite vârste de evoluție:

1. Opacități infiltrative (alveolare) cu caracter sistematizat sau nesistematizat, de dimensiuni și intensitate diferită (omogene sau heterogene), cu contur șters, unice sau multiple, localizate predilect în segmentele pulmonare S1, S2, S6 și S10 la adult și S4, S5 și S8 la copil. Caracterile radiologice tipice ale opacității infiltrative sunt: dimensiune mai mare de 1 cm, intensitate medie, heterogenă, margini neclare, extindere apico-caudală și destrucție vizibilă ca hipertransparență. Modificările sunt atipice în co-infecția TB/HIV. În dependență de numărul de segmente pulmonare afectate infiltratele pot fi limitate (1-2 segmente) și extinse (≥ 3 segmente). Infiltratele sunt localizate cel mai frecvent într-un singur plămân, însă prin diseminare afectează ambii plămâni.
2. Opacități nodulare, de dimensiuni:
 - A) mici – de dimensiuni de până la 1 cm localizate în segmentele apicale sunt caracteristice pentru tuberculoza nodulară (*figura 3.1*).
 - B) micronodulare – dimensiuni până la 2 mm diseminate simetric în ambii plămâni, sunt caracteristice pentru tuberculoza diseminată acută (*figura 3.2*).

Diseminarea este cel mai frecvent mod de progresie a infecției tuberculoase. Căile de diseminare pot fi: bronșice, limfatice și hematogene. Calea de diseminare limfatică este implicată în patogenia tuberculozei primare. Calea de diseminare bronhogenă participă la evoluția tuberculozei post-primare (secundare). Calea de diseminare hematogenă este responsabilă de apariția opacităților micronodulare de dimensiuni de 2-4 mm, de intensitate redusă cu contur șters, ca apoi să devină de intensitate costală, bine conturate, diseminate pe ambele câmpuri pulmonare, armonic „în oglindă”.



Figura 3.1. Opacități nodulare

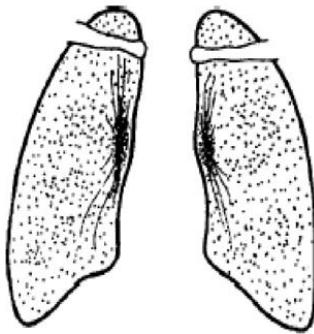


Figura 3.2. Opacități micronodulare

- C) Opacități nodulare de dimensiuni mai mari de 1 cm localizate în segmentele S1, S2, S6 și S10 sunt caracteristice pentru tuberculoza pulmonară infiltrativă (figura 3.3). Debutează sub forma reactivării leziunilor nodulare apicale (nodulii Simon) cu extindere apico-caudală a infiltratului parenchimos (schema 1 și 2). Datorită diseminării bronhogene, apar focare noi în ambele câmpuri pulmonare, evoluând spre necroză și distrucție parenchimotoasă (schema 3). Conținutul cazeos se elimină prin bronșia de drenaj și imagini de hipertransparență cu pereți groși și contur intern anfractuos, cu devierea mediastinului spre partea afectată (schema 4).

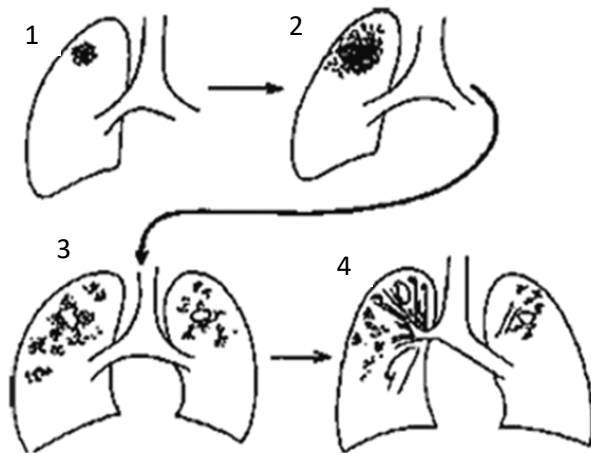


Figura 3.3. Evoluția opacităților nodulare

- D) Opacități nodulare de dimensiuni diferite localizate în ambii plămâni, care caracterizează tuberculoza pulmonară diseminată subacută (figura 3.4).



Figura 3.4. Opacități nodulare de diferite dimensiuni (tuberculoza pulmonară diseminată subacută)

3. Imagini cavitare sau inelare, cu halou inflamator pericavitar sunt caracteristice pentru caverna recentă (figura 3.5., schema 1), caverna deterjată prin bronșia de drenaj (schema 2), caverna fibroasă pe un fundal de fibroza pulmonară cu devierea mediastinului (schema 3).

Pereții cavernei pot fi subțiri în tuberculoza pulmonară diseminată subacută sau groși în tuberculoza pulmonară fibrocavitară. De obicei, caverna este unică și rareori pot fi mai multe caverne.



Figura 3.5. Imagini cavitare

1 – caverna recentă; 2 – caverna elastică; 3 – caverna fibroasă.

4. Leziuni fibroase, în tuberculoza pulmonară sunt nesistematizate și retractile. Teritoriile afectate cu predilecție de tuberculoză sunt segmentele dorsale și apicale ale lobilor superiori și segmentele apicale ale lobilor inferiori.
5. Sindromul hilului lărgit, stabilit la pacientul pediatric este evocator pentru tuberculoza ganglionilor limfatici intratoracici (figura 3.6).

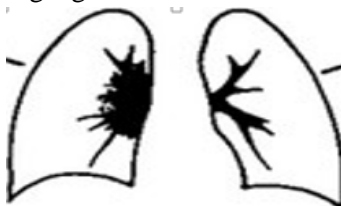


Figura 3.6. Sindromul hilului lărgit

6. Sindromul reticulonodular se stabilește prin îngroșarea interstițiului pulmonar, ca apoi să se contureze opacitățile micronodulare. Caracterizează etapa de debut a tuberculozei pulmonare diseminate acute.
7. Sindromul pleural se caracterizează prin apariția și acumularea continuă a lichidului pleural (figura 3.7.). Aspectele radiologice sunt:
 1. Opacitate triunghiulară cu linia superioară oblică concavă (curba Damoiseau) orientată spre axilă.
 2. Pleurezia costală.
 3. Pleurezia apicală.

4. Pleurezia diafragmală.
5. Pleurezia interlobară.
6. Pleurezia mediastinală.

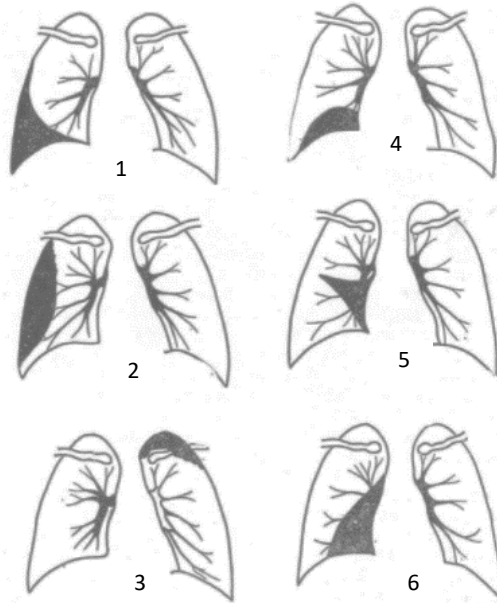


Fig. 3.7. Variantele radiologice ale pleureziei tuberculoase.

Radiografia cutiei toracice are un rol major în triajul pacienților. Dacă este normală, nu prezintă modificări patologice, tuberculoza pulmonară se exclude. Dacă arată modificări patologice în zonele de alarmă, și anume în segmentele posterioare ale lobului superior și segmentele superioare ale lobului inferior, atunci se efectuează:

- examenul microbiologic al sputei: microscopia frotiului sputei la colorația Ziehl-Neelsen sau fluorocrom, Gene XpertMTB/RIF, metoda culturală cu testarea sensibilității la medicamentele anti-tuberculoase de linia întâi;
- examinările paraclinice pentru alte organe și sisteme;
- consilierea și testarea markerilor infecției HIV.

Dacă examenul microbiologic al speci­menelor clinice este pozitiv, se confirmă diagnosticul tuberculozei. Rezultatele negative nu exclud tuberculoza și se vor efectua examinări suplimentare.

Metodele de diagnostic al tuberculozei extrapulmonare

Pleurezia tuberculoasă

Pleurezia tuberculoasă este o complicație reversibilă a tuberculozei pulmonare, frecvent diagnosticată la adolescenți și adultul tânăr. Este o reacție de hipersensibilizare a pleurei la antigen­ele micobacteriene cu evoluție favorabilă. Are localizare unilaterală, rar bilaterală. Diagnosticul este stabilit în baza datelor clinice, epidemiologice și paraclinice. Debutul este acut, prin junghi toracic, care se agravează în timpul tusei și efortului respirator. La examenul obiectiv hemitoracele afectat este dilatat, imobil/cu amplitudinii costale reduse, cu spații intercostale lărgite și mediastinul împins de partea sănătoasă. La percuție se stabilește o senzație auditivă percepută ca o matitate. La auscultație se audiază diminuarea sau absența murmurului vezicular. Revărsatul pleural devine vizibil radiologic pe o radiografie în incidență postero-anterioară în ortostatism, în cazul în care cantitatea lichidului este de minim 250 ml. Pleurezia cu cantitate mică de lichid localizat în sinusul costodiafragmatic poate fi stabilită pe radiografia de profil sau pe radiografia în decubit lateral. În poziția Trendelenburg cantitatea mică de lichid de la bază se deplasează între foițele pleurale și opacifiază vârful plămânului.

Pleurezia cu lichid în cantitate medie pe radiografia pulmonară se evidențiază ca o opacitate pleurală, de intensitate mărită, ocupând sinusul costodiafragmatic și treimea inferioară a hemitoracelui. Opacitatea nu permite vizualizarea desenului pulmonar. Pleurezia cu lichid în cantitate medie, în volum de 1000 ml, opacifiază complet baza plămânului, are tendința de a urca anterior, lateral și posterior. În incidență posteroanterioră este vizualizat ca o opacitate triunghiulară, cu o latură pe diafragm, alta la peretele axilar al toracelui și a treia spre transparența pulmonară, cu concavitatea în sus, numită curba Damoiseau. În pleurezii masive curba Damoiseau se prelungește de-a lungul peretelui lateral al toracelui și

se urcă până la claviculă. Lichidul opacifiază toată cavitatea pleurală, hemitoracele este lărgit și mediastinul este împins spre partea sănătoasă. Alte investigații radioimagistice care pot diferenția revărsatele pleurale sunt ecografia toracă și tomografia computerizată. Ecografia evidențiază volumul revărsatului și ghidează toracocenteza. Tomografia computerizată evidențiază îngroșarea pleurei, infiltrate parenchimoase pulmonare, zone de atelectazie, adenopatie hilară.

Tabelul 3.2

Criteriile diagnosticului diferențial al pleureziei tuberculoase

| Indicatori | Citologie | Microbiologie | Biopsie pleurală | Investigații suplimentare |
|----------------------------|---|--|---------------------------|---------------------------------------|
| Pleurezia tuberculoasă | > 80% limfocite | BAAR +, Cultura MBT + GeneXpert MTB/Rif + | Granulom tuberculos | ADA > 40 U/L |
| Parapneumonică | Predomină leucocitele polimorfonucleare | Floră nespecifică | Nerelevant | Examenul bacteriologic al sputei |
| Supurație subdiafragmatică | Predomină limfocitele | Lichid steril | Nerelevant | Ecografie Tomografie computerizată |
| Boli de collagen | Nespecific | Lichid steril | Specific pentru vasculită | Serologie pozitivă |
| Neoplazică | Citologie tumorală | Lichid steril | Infiltrate neoplazice | Biomarkeri tumoral+ |

Toracocenteza cu extragerea lichidului pleural permite investigarea microbiologică, biochimică și citologică. Cea mai mare sensibilitate în diagnosticul tuberculozei are toracosopia cu puncția pleurală și biopsie. La biopsie se stabilesc granuloame tuberculoase, diseminate pe toată suprafața seroaselor pleurale. La examenul biochimic se stabilește exudatul serocitrin, cu proteine peste 3 g/dL, LDH pleural mai mult de 700 UI/L, LDH pleural/LDH seric > 0,6, raportul lizozim pleural/lizozim seric >2, activitatea adenzin dezaminazei (ADA) >40 UI/L. Examenul citologic

al lichidului pleural arată 1000-2000 celule/mm³ și >80% limfocite. Examenul microbiologic și molecular genetic este rareori pozitiv. Prin combinarea examenului lichidului pleural prin citologie și cultură, este posibil de stabilit diagnosticul de tuberculoză în 80% din cazuri. Complicațiile toracocentezei sunt pneumotoraxul, hemoragia pleurală, emfizem subcutanat, sincopă vagală și infecțiile secundare ale lichidului pleural. Diagnosticul diferențial se efectuează cu alte cauze infecțioase non-tuberculoase (bacteriene sau virale), revărsate pleurale asociate cu supurații subdiafragmatice, pleurezii din bolile de colagen (reumatismul articular acut, lupus aritematos sistemic), pleurezii neoplazice. Elementele de diagnostic diferențiat al pleureziei tuberculoase sunt prezentate în *tabelul 3.2*.

Meningita tuberculoasă

Meningita tuberculoasă este inflamația acută determinată de infecția cu *M. tuberculosis* a meningelui, straturilor cerebrale superficiale și a plexurilor coroide. Incidența meningitei este un indicator important al evoluției endemiei tuberculoase, fiind cea mai severă formă de tuberculoză cu evoluție nefavorabilă. Se întâlnește la copilul de vârstă fragedă (până la 5 ani), nevaccinat BCG și la adultul co-infecat TB/HIV. Localizarea infecției micobacteriene pe meninge și encefal este rezultatul diseminării hematogene în primele 6 luni de la primoinfecția tuberculoasă. Leziunile meningeale sunt multiple, difuze cu embolizarea vaselor mici corticale. Leziunile de la nivelul plexurilor coroide și ale meningelui determină hipertensiunea lichidului cefalo-rahidian și dilatarea ventriculilor. Leziunile plexurilor arahnoide determină tulburări în funcționalitatea nervilor cranieni (hipoacuzie, nistagmus, tulburări de echilibru).

Simptomatologia este nespecifică. Debutază insidios, cu cefalee difuză de intensitate variabilă, caracter pulsatil, exacerbată de mișcări ale capului sau tuse, febră, sindromul de hipertensiune intracraniană (grețuri și vărsături, bombarea fontaneli), constipație sau diaree, modificări de comportament, rahialgie, contracturi musculare, somnolență, inapetență, hiperestezie cutanată. Obiectiv se constată sindromul meningian: redoa-

rea cefei, semnele Kerning și Brudzinski, crize epileptice, diskinezii extrapiramidale, tulburări de comportament, comă, modificări vegetative, paralizii ale membrelor, paralizii ale nervilor cranieni și tulburări sfinceriene. Sunt implicați nervii cranieni II, VII și VIII. În perioada de stare semnele meningeale sunt evidente. Acestea se manifestă prin hipertensiune intracraniană, tulburări de ritm respirator, somnolență și privire fixă cu pupile dilatate. Contracturile pot fi evidențiate prin următoarele semne: semnul de rigiditate a cefei – tentativa de a reflecta capul pe trunchi nu reușește, semnul Brudzinski – tentativa de a reflecta capul pe trunchi declanșează o reflectare a gambelor pe coapse, semnul Kerning 1 – tentativa de a reflecta trunchiul pe bazin determină reflectarea gambelor, semnul Kerning 2 – tentativa de a reflecta pe bazin membrele inferioare în extensie determină flexiunea lor.

Lichidul cefalorahidian recoltat prin puncție lombară sau suboccipitală are un aspect clar ca apa de stâncă, rareori opalescent cu presiune crescută (>40 picături/minut). La examenul citologic se evidențiază 200-500 de celule pe mililitru, inițial cu polimorfonucleare neutrofile, ca peste 72 de ore să predomine limfocitele. La examenul biochimic este stabilă concentrația albuminei crescută peste 100 mg%, reacția Pandey intens pozitivă.

Reacția Pandey constă în faptul că 10-15 picături de soluție de acid carbohic 10% sunt aplicate într-un pahar de formă conică, care este plasat pe fundal întunecat apoi o picătură de lichid cefalorahidian. Reacția este foarte sensibilă și este determinată de intensitatea turbidității formate la locul de contact dintre lichid și reactiv după 3 minute. Lăsat în eprubetă timp de 16-24 de ore, LCR formează un voal fin. Glicorahia este scăzută ($<0,3$ g/L). Clorurorahia este scăzută ($<0,5$ g/d). Cu cât modificările citologice și biochimice se normalizează mai repede, cu atât diagnosticul de meningită este mai puțin probabil. Cu cât persistă mai mult, cu atât diagnosticul de meningită tuberculoasă este mai probabil. Examenul microscopic și cultura sunt rareori pozitive. Examenul fundului de ochi poate evidenția tuberculi coroidieni caracteristici pentru staza papilară, atrofie și edemul papilar. Testul cutanat la tuberculină poate fi pozitiv/hiperergic

sau fals negativ în forme grave. Tomografia computerizată a toracelui și radiografia pulmonară evidențiază localizarea leziunilor la nivelul aparatului respirator. Tomografia computerizată cerebrală evidențiază hidrocefalie. Rezonanța magnetică nucleară evidențiază modificări meningiene bazilare, infarctizare, edem cerebral sau tuberculom cerebral. Prognosticul depinde de starea generală la internare, precocitatea diagnosticului și vârstă. Stadializarea clinică se diferențiază în:

Stadiul I – absența semnelor neurologice de focar și hidrocefalie;

Stadiul II – prezența semnelor neurologice de focar, fără modificări ale senzitivității;

Stadiul III – semne neurologice majore: paraplegie, tetraplegie, convulsii, alterări ale senzitivității.

Mortalitatea în stadiul I este foarte scăzută. În stadiile II și III mortalitatea atinge 70% și doar 30% de cazuri se vindecă, cu sechele neurologice.

Endoscopia bronșică

Fibrobronhoscopia este una dintre cele mai importante investigații la pacientul cu tuberculoză. Scopul investigației constă în:

- a) furnizarea elementelor suplimentare pentru diagnosticul tuberculozei pulmonare, extrapulmonare sau generalizate prin prelevarea probelor clinice pentru examinarea microbiologică, citologică, histologică;
- b) efectuarea diagnosticului diferențiat cu alte patologii sau situații (atelectazie prin aspirație);
- c) stabilirea necesității tratamentului chirurgical sau a complicațiilor: hemoptizii, hemoragie, stenoză fibroasă, evacuare de cazeum prin fistulă gangliobronșică, sau excizarea țesutului de granulație.

Leziunile endobronșice prezente în tuberculoza aparatului respirator sunt: inflamația mucoasei bronșice, compresiunea extrinsecă produsă de adenopatie, fistula gangliobronșică, sechele locale (stenoze bronșice cicatriciale, bronșiectazii).

Fibrobronhoscopia evaluează gradul de extindere și severitate a procesului inflamator al mucoasei bronșice:

Gradul I – mucoasa bronșică este pal-roză, acoperită cu mucus, iar submucos se vizualizează desen vascular normal;

Gradul II – mucoasa bronșică hiperemiată, îngroșată, sângerândă, acoperită cu secreții mucoase sau mucopurulente;

Gradul III – mucoasa bronșică este îngroșată, violacee, ușor sângerândă, acoperită cu secreții mucopurulente.

Fibrobronhoscopia se poate complica cu sângerare, leziuni ale limbii, epiglotei, laringelui și ale corzilor vocale, edem subglotic, bronhospasm.

Alte investigații paraclinice

Modificările în analiza generală a sângelui, rezultatele investigațiilor biochimice și imunologice nu au specificitate înaltă pentru tuberculoză. Investigațiile de laborator sunt utilizate în monitorizarea evoluției bolii, activității procesului inflamator, reacțiilor adverse la medicamentele anti-tuberculoase și bolilor asociate.

Biomarkerii inflamației, precum fibrinogenul, viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH), proteina C reactivă permit evaluarea procesului inflamator. Modificările în hemoleucogramă demonstrează anemie și indici proinflamatori crescuți, leucocitoză cu devierea formulei leucocitare spre stânga, limfocitoză urmată de limfopenie, VSH crescut.

Dozarea anticorpilor antimicobacterieni are valoare relativă și nu poate diferenția infecția tuberculoasă latentă de tuberculoza activă. Examenul biochimic al sângelui se efectuează pentru identificarea comorbidităților și monitorizarea efectelor indesezirabile ale tratamentului, gradului afectării țesutului hepatic și altor organe. Testul la marcherii HIV se efectuează în toate cazurile suspecte sau confirmate de tuberculoză.

Explorarea funcțională a ventilației aparatului respirator

Pentru explorarea funcțională a ventilației aparatului respirator se efectuează studiul volumelor pulmonare statice, volumelor pulmonare dinamice, debitelor ventilatorii instantanee maxime și se realizează teste bronhomotorii.

Pentru evaluarea volumelor pulmonare statice sunt utilizate metode de investigație, precum spirometria și spirografia. Spirometrul este alcătuit dintr-un cilindru gradat, care comunică cu exteriorul printr-un tub de cauciuc, prin care pacientul suflă aerul inspirat și expirat. Cilindrul gradat este cufundat într-un cilindru mai mare plin cu apă. Aerul expirat face ca cilindrul să se ridice deasupra apei. Această mișcare pune în acțiune pe nița care înregistrează nivelul apei. Rezultatul înregistrării este imaginea grafică a volumul de aer vehiculat. Spirograful utilizează același principiu, dar permite înregistrarea mișcărilor respiratorii.

Efectuarea spirometriei este indicată în următoarele cazuri:

1. stabilirea dereglărilor funcționale în patologiile respiratorii;
2. stabilirea consecințelor patologiilor extrarespiratorii asupra funcției pulmonare;
3. evaluarea riscului perioperator;
4. expertizarea capacității de muncă și a gradului de invaliditate;
5. recomandarea și monitorizarea eficacității terapeutice.

Contraindicații ale spirometriei:

Absolute: infarctul miocardic acut mai recent de o lună;

Relative: dureri toracice sau abdominale, dureri bucale sau faciale exacerbate de piesa bucală, confuzie mentală, demență.

Înregistrarea spirografică utilizează principiul spirometrului. Spirometrul se conectează la pacientul investigat, care respiră prin intermediul unei piese bucale, iar volumele de aer inspirat și expirat sunt înregistrate ca o funcție de timp.

Tehnica se realizează dimineța, pe nemâncate, pacientul neavând voie să fumeze înainte de investigație. Pe nas se aplică o clemă nazală. Pacientul este cuplat la spirometru și se lasă să respire normal timp de 1 minut. Apoi este rugat să execute un inspir maxim urmat de un expir cât mai lent și complet posibil. Se cere efectuarea unei respirații normale timp de 15 secunde. Pentru măsurarea volumului expirator maxim pe secundă (VEMS) este necesar un inspir maxim, apoi o apnee de 2 secunde, apoi un expir maxim, rapid. Se fac trei înregistrări similare și se evaluează cea mai mare valoare a capacității vitale (CV) și a VEMS-ului. Rezultatele se

exprimă în litri pentru volume și în litri/secundă sau litri/minut pentru debite. Datorită variabilității mari de la individ la individ a parametrilor ventilatori, valorile se exprimă sub formă de procent din valorile teoretice, ideale sau precise pentru persoana investigată. Valoarea ideală este o valoare teoretică, calculată în funcție de înălțime, sex, vârstă și greutate.

Teste de bronhomotricitate. În practica clinică înregistrarea spirometriei se face și după administrarea unor medicamente sub formă de aerosoli cu acțiune bronhodilatatoare sau bronhoconstrictoare.

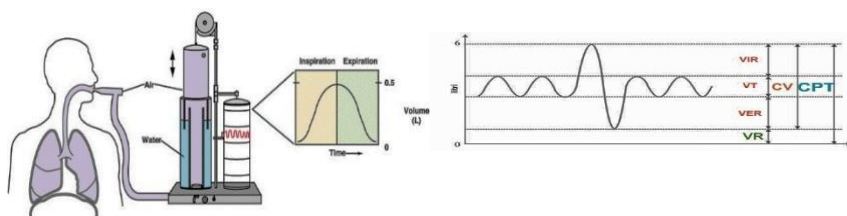


Fig.3.8. Structura spirometrului și înregistrarea spirografică

Notă: CV – capacitate vitală, CPT – capacitate pulmonară totală, VR – volumul rezidual, VIR – volumul inspirator de rezervă, VER – volumul expirator de rezervă, VT – volumul curent.

Conform graficului obținut de spirograf, calculăm următoarele volume:

Volumul curent, numit volumul tidal (VT) – reprezintă volumul aerului vehiculat în cursul respirației de repaus. Valoarea normală este 500 ml (300-900 ml), scade în respirația superficială și crește în efort fizic, respirația Kussmaul și Cheyne-Stokes, insuficiența respiratorie ușoară.

Volumul inspirator de rezervă (VIR) reprezintă volumul maxim de gaz, care poate fi inspirat de la sfârșitul unui inspir de repaus. Valoarea normală este 1500-2000 ml și scade în sarcină, efort fizic, emfizem pulmonar, plămân de stază, tumori.

Volumul expirator de rezervă (VER) reprezintă volumul maxim de gaz, care poate fi expirat de la sfârșitul unui expir de repaus. Valoarea normală este 1000-1500 ml, scade în emfizemul pulmonar, staza pulmonară și crește în efortul fizic.

Volumul rezidual (VR) este volumul de gaz care rămâne în plămâni la sfârșitul unui expir maxim și este diferența între CPT și CV. Valoarea normală este 1500 ml-2000 ml la bărbați și 1000-1500 ml la femei.

$$VR = CPT - CV$$

Capacitatea reziduală funcțională (CRF) este volumul de gaz conținut în plămâni la sfârșitul unui expir de repaus.

$$CRF = VR + VER$$

Valoarea normală a CRF este 3000-3500 ml. Scade în obstrucțiile bronșice și în plămânul de stază și crește în emfizemul pulmonar, stenozele bronșice și cifoscolioză. CRF poate fi măsurată prin metoda diluției heliului și metoda pletismografică.

Volumul rezidual (VR) și capacitatea reziduală funcțională (CRF) cresc în următoarele patologii: emfizemul pulmonar (datorită diminuării reculului elastic), criza de astm bronșic (prin mecanismul de *air-trapping* captare de aer), procese fibrotice (din cauza diminuării reculului elastic), deformări toracice și scad în plămânul de stază.

Capacitatea vitală (CV) este volumul de gaz mobilizat într-o mișcare ventilatorie de la poziția expiratorie maximă în poziția inspiratorie maximă (3500-5000 ml). Se calculează conform formulei:

$$CV = VC + VIR + VER.$$

Se ia în considerație doar cea mai mare valoare a CV obținută după trei determinări, aceasta reprezentând valoarea reală a capacității vitale a pacientului. Din cauza diferențelor individuale mari, CV se exprimă în procente față de valoarea ideală. Se admit variații ale valorilor $\pm 20\%$ pentru CPT și CRF; iar pentru VR + 50%. Estimativ volumul curent reprezintă 15% din CV, respectiv 500-800 ml, VIR-60% din CV, adică 1500-2000 ml și VER 25% din CV 1200-2500 ml.

Capacitatea vitală reală este determinată cu ajutorul spirografului, iar capacitatea vitală teoretică (CVt) este o valoare ideală, luând în calcul particularitățile de sex, vârstă, înălțime și poate fi găsită în tabele speciale sau calculată după formulele:

$$\text{Bărbați: } CVt = \text{înălțimea (cm)} \times 0,052 - \text{vârstă (ani)} \times 0,028 - 3,2$$

$$\text{Femei: } CVt = \text{înălțimea (cm)} \times 0,049 - \text{vârstă (ani)} \times 0,019 - 3,76$$

Valorile normale ale debitelor ventilatorii la individul sănătos sunt reprezentate în *tabelul 3.2*.

Tabelul 3.2

Valorile normale ale volumelor pulmonare statice

| Indicatori | Definiție | Valorie (litri) |
|---|------------|-----------------|
| Capacitatea pulmonară totală (CPT) | CV+VR | 5,97 |
| Capacitatea vitală (CV) | VRI+VC+VRE | 4,78 |
| Volumul tidal (curent, VC) | | 0,5 |
| Volumul inspirator de rezervă (VRI) | | 3,28 |
| Volumul expirator de rezervă (VER) | | 0,98 |
| Volumul rezidual (VR) | | 1,19 |
| Capacitatea reziduală funcțională (CRF) | CV+VR | |

Sindromul restrictiv

Dereglările ventilației pulmonare externe caracterizate prin reducerea capacității vitale (CV) și menținerea în limitele normale a volumului expirator maxim pe secundă (VESM) și a indicelui de permeabilitate bronșică (Indicele Tiffeneau - IT) definesc sindromul restrictiv.

În dependență de gradul diminuării capacității vitale clasificăm severitatea sindromului restrictiv în:

- Ușor – reducerea CV la 65-80% din CV ideală;
- Moderat – reducerea CV la 50-65 % din CV ideală;
- Sever – reducerea CV = 35-50% din CV ideală;
- Foarte sever – reducerea CV < 35% din CV ideală.

În dependență de tipul și localizarea topografică a proceselor patologice, deosebim următoarele cauze ale sindromului respirator restrictiv:

- procese patologice ale joncțiunii neuromusculare, pareze, paralizii, contracturi patologice ale mușchilor intercostali și ai diafragmului, *miastenia gravis*, distrofii musculare, paralizia diafragmului;
- procese care reduc reculul elastic: pneumoniile, fibroza pulmonară idiopatică, pneumoconiozele, sarcoidoza, pneumopatiile interstițiale difuze, alveolita alergică extrinsecă.

- patologiile cutiei toracice (deformări, cifoasă, cifoscolioză, calcificări, artrita anchilozantă, rigiditate patologică, exereze costale) și a pleurei (pleurezii, aderențe masive, pneumotorax, pleurodezis).

În dependență de localizarea patologiei (parenchimotoasă sau extrapulmonară) sunt descrise anumite particularități ale parametrilor statici, expuse în *tabelul 3.3*.

Tabel 3.3

Modificarea parametrilor statici în disfuncțiile ventilatorii restrictive

| Parametru | Patologie parenchimotoasă | Patologie extraparenchimotoasă |
|-----------|---------------------------|--------------------------------|
| CV | Mai mic | Mai mic |
| VR (CRF) | Mai mic | Normal/mai mare |
| CPT | Mai mic | Mai mic |
| VR/CPT | Normal | Mai mic |

Notă: CV – capacitate vitală, VEMS – volumul expirator maxim pe secundă, CPT – capacitate pulmonară totală, VR – volumul rezidual.

Scăderea marcată a capacității pulmonare totale (CPT), scăderea capacității reziduale funcționale (CRF) și scăderea într-o măsură mai mică a volumului rezidual (VR) apar în sindromul restrictiv, determinat de **patologiile parenchimului pulmonar** în pneumonii, pneumoconioze, fibroza pulmonară idiopatică, alveolita alergică extrinsecă, pneumopatii interstițiale difuze etc.

În sindromul restrictiv cauzat de **patologiile extraparenchimotoase**, volumul rezidual (VR) este normal sau chiar crescut, însă se atestă diminuarea tuturor indicatorilor ai inspirației și expirației, precum indicatorii capacității vitale (CV), capacității pulmonare totale (CPT) și a raportului VR/CPT. Patologiile extraparenchimotoase care determină acest tip de sindrom restrictiv sunt patologiile cutiei toracice, pleurei și patologiile neuromusculare.

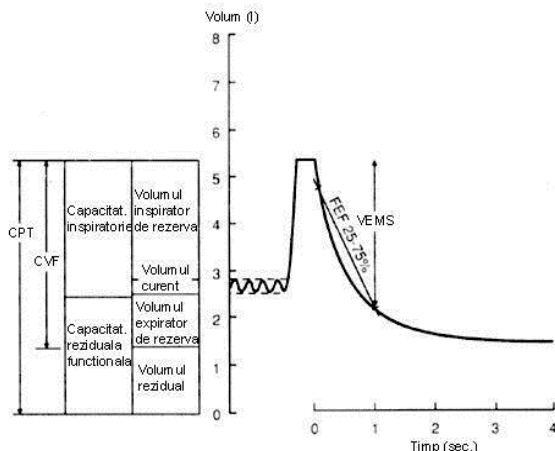


Fig. 3.9. Înregistrarea spiropneumatografiei forțate în disfuncția ventilatorie restrictivă.

Notă: CPT – capacitate pulmonară totală, CVP – capacitatea vitală, VEMS – volumul expirator maxim pe secundă; FEF 25-75% *Forced Expiratory Flow* – Fluxul Expirator Forțat 25-75% (sin. Volumul Expirator Mediu 25-75%).

În boala căilor aeriene mici (ex. bronșiolita obliterantă) și în bronșiectazii creșterea capacității reziduale funcționale (CRF) și a volumului rezidual (VR) evoluează pe fundal de diminuare continuă a capacității vitale (CV), capacității pulmonare totale (CPT) și a raportului VR/CPT. Astfel, în stadiile avansate ale patologiilor enumerate, sindromul obstructiv este treptat înlocuit de sindromul restrictiv sau mixt.

Determinarea volumelor pulmonare dinamice

Determinarea volumelor pulmonare dinamice se realizează prin expirograma forțată cu ajutorul spirometrului. Tehnica constă în instruirea pacientului să efectueze un inspir maxim, după care să efectueze un expir cu toată forța și rapiditatea posibilă. Graficul înregistrat permite să se calculeze următorii indicatori statici și dinamici:

Capacitatea vitală forțată (CVF) este volumul de gaz eliminat din plămâni într-o expirație completă și forțată, care urmează unei inspirații maxime. Valorile normale variază în dependență de sex, vârstă și înălțime.

Volumul expirator maxim pe secundă (VEMS) este volumul de aer eliminat din plămâni în prima secundă a unei expirații complete și forțate. Diminuarea VEMS este cauzată de obstrucția căilor aeriene și/sau micșorarea reculului elastic pulmonar.

Valoarea reală a VEMS este determinată cu ajutorul spirografului, iar VEMS teoretic (VEMSt) este o valoare ideală pentru individ, luând în calcul particularitățile de sex, vârstă, înălțime și poate fi găsită în tabele speciale sau calculată după formulele:

Bărbați: VEMSt = înălțimea (cm) x 0,036 – vârstă (ani) x 0,031 – 1,41.

Femei: VEMSt = înălțimea (cm) x 0,026 – vârstă (ani) x 0,028 – 0,36.

VEMS-ul scade fiziologic cu 50 ml/an de viață, însă în BPCO scade cu 100 ml/an, iar în BPCO pe fond de tabagism nesevrat - cu 150-300 ml/an. Scăderea VEMS-ului cu mai mult de 20% față de valoarea sa teoretică (prezisă) este considerată patologică și semnifică obstrucție bronșică. Cel mai frecvent tulburările ventilatorii sunt de tip mixt datorită reducerii VEMS-ului în asociere cu modificările specifice sindromului restrictiv.

Evaluarea complexă a sindromului bronhoobstructiv necesită aplicarea testelor bronhomotorii, care se efectuează pacienților cu scop diagnostic sau terapeutic pentru monitorizarea eficacității regimului medicamentos. Testul are semnificație clinică dacă VEMS-ul crește cu mai mult de 12% față de valoarea obținută la prima înregistrare. La persoana sănătoasă testul bronhodilatator crește VEMS-ul până la 9-11% de la prima valoare înregistrată.

Pentru identificarea anamnetică a unui astm se utilizează testele bronhoconstrictoare, utilizând agenți parasimpatici (acetilcolină, methacolină) sau histamină. Testul are semnificație diagnostică dacă VEMS-ul scade cu 15-20% față de valoarea primei înregistrări.

Pentru a identifica mai selectiv gradul tulburărilor ventilatorii este calculat raportul dintre VEMS și capacitatea vitală (CV), denumit **Indicele Tiffeneau (IT)** sau **indicele de permeabilitate bronșică**, după formula:

$$IT = VEMS / CV \times 100.$$

Indicele Tiffeneau scade în obstrucția bronșică. Gradul severității sindromului bronho-obstructiv este apreciat comparând-se cu valoarea „normală», sin. „prezisă”, caracteristică pentru sexul, vârsta și înălțimea individului examinat:

- sindromul obstructiv ușor este definit dacă $IT > 60\%$;
- sindromul obstructiv moderat - $IT = 45 - 60\%$;
- sindromul obstructiv sever - $IT < 45\%$.

În partea inițială a curbei valoarea VEMS-ul depinde mai mult de efortul muscular al subiectului examinat și de gradul de dezvoltare a musculaturii sale, decât de rezistența bronșică.

Debitul expirator mediu între 25-75% din CV (DEM 25-75%) permite excluderea acestei componente a expirației forțate și indică gradul real al obstrucției bronșice. DEM 25-75% este volumul de gaz expirat în jumătatea mijlocie a CV în cursul unei expirații maxime și forțate, raportat la timp.

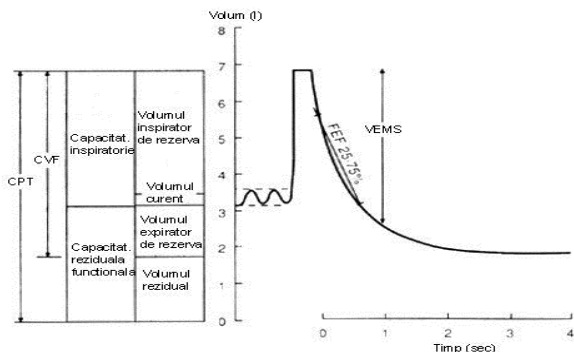


Fig. 3.10. Înregistrarea spirometriei forțate în limitele normei.

Notă : CPT – capacitatea pulmonară totală, CVP – capacitatea vitală, VEMS – volumul expirator maxim pe secundă; FEF 25-75% Forced Expiratory Flow – Fluxul Expirator Forțat 25-75% (sinonim Volumul Expirator Mediu 25-75%).

Debitul expirator maxim instantaneu la 50% CV (D Emax 50%) este fluxul de aer maxim atins în cursul unei expirații complete și forțate în momentul în care s-a eliminat 50% din CV.

Scăderea D Emax 50% este determinată de creșterea rezistenței la flux în căile aeriene periferice, micșorarea reculului elastic pulmonar, diminuarea volumului pulmonar.

În practica clinică pentru aprecierea nivelului maxim al performanței de adaptare a aparatului respirator la efort este utilizat indicatorul **ventilația maximă (*maximum voluntary ventilation*)**. Acesta reprezintă volumul maxim de aer care poate fi ventilat într-un minut. Din cauza dificultăților de obținere a rezultatelor prin determinare directă, se poate determina indirect ventilația maximă indirectă (V max ind.) prin formula de calcul:

$$V \text{ max. ind.} = \text{VEMS} \times 30.$$

Scăderea ventilației maxime indirecte (Vmax.ind.) cu mai mult de 20% semnifică limitarea adaptabilității aparatului respirator la efort. Estimativ, gradul adaptării la efort se poate aprecia indirect în baza scăderii VEMS-ului:

Ușoară, dacă VEMS = 65-80% din VEMS teoretic, posibil efort susținut de 75-100 W.

Moderată, dacă VEMS = 50-65% din VEMS teoretic, posibil efort susținut de 50-75 W.

Severă, dacă VEMS= 30-50% din VEMS teoretic, posibil efort susținut de 25-50 W.

Foarte severă, dacă VEMS <30%% din VEMS teoretic, nu este posibil efort susținut.

Valorile normale a ventilației dinamice sunt reprezentate în *tabelul 3.4*.

Tabel 3.4

Valorile convenționale ale debitelor ventilatorii dinamici

| Indicatori | Valorile convenționale normale |
|---|--------------------------------|
| Volumul expirator maxim pe minut | 500 litri/minut |
| Viteza inspiratorie maximă pe minut | 300 litri/minut |
| Capacitatea maximă inspiratorie | 130 litri/minut |
| Minut-volumul ventilației în repaus | 4,9 litri/minut |
| Minut-volumul ventilației spațiului mort anatomic | 2,1 litri/minut |

Modificarea parametrilor statici și dinamici în disfuncțiile ventilatorii obstructive

Disfuncția ventilatorie obstructivă este caracterizată de reducerea VEMS-ului, concordată cu reducerea indicelui Tiffeneau, cu păstrarea unei capacități vitale (CV) în limitele normale.

Patologiile care evoluează cu obstrucție bronșică distală sunt: bronșita cronică obstructivă, bronșectaziile, leziunile stenotice cicatriceale, fibrozele și obstrucțiile bronșice. Dereglările ventilatorii sunt caracterizate printr-o capacitate vitală (CV) și capacitate pulmonară totală (CPT) în limitele normei, iar volumul rezidual (VR) și raportul dintre volumul rezidual și capacitatea pulmonară totală (VR/CPT) mărit.

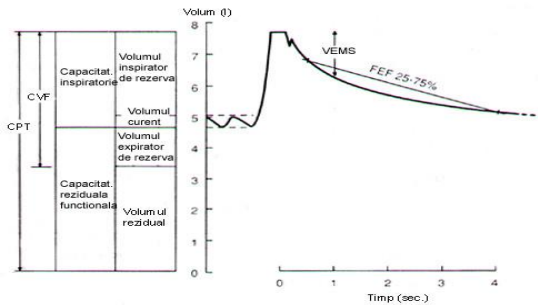


Fig. 3.11. Înregistrarea spirografiei forțate în disfuncția ventilatorie obstructivă (obstrucție distală).

Notă: CPT – capacitatea pulmonară totală, CVF – capacitatea vitală, VEMS – volumul expirator maxim pe secundă; FEF 25-75% Forced Expiratory Flow – Fluxul Expirator Forțat 25-75% (sinonim Volumul Expirator Mediu 25-75%).

Sindromul bronhoobstructiv asociat hiperinflației pulmonare se caracterizează prin diminuarea VEMS-ului și al indicelui Tiffeneau, creșterea importantă a volumului rezidual (VR), a capacității reziduale funcționale (CRF) și creșterea minoră a capacității pulmonare totale (CPT). Aceste modificări sunt specifice pentru bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPCO), emfizemul pulmonar, mucoviscidoza (fibroza chistică) și alte patologii pulmonare, care în cursul evoluției dezvoltă obstrucție

distală cu hiperinflație (astmul bronșic evoluat, bronșiolitele, bronșiectaziile).

Tabel 3.5

Modificarea parametrilor în disfuncțiile ventilatorii obstructive

| Parametru | Obstrucție distală | Disfuncție obstructivă | |
|-----------------|--------------------|------------------------|-----------------|
| | | Cu hiperinflație | Cu air trapping |
| CV | Normală | Normală | Mai mică |
| VEMS | Mai mic | Mai mic | Mai mic |
| IT | Mai mic | Mai mic | Mai mic |
| VR (CRF) | Mărit | Mult mărit | Mult mărit |
| CPT | Normală | Mărit | Normală |
| VR/CPT | Mărit | Mărit | Mult mărit |

Notă: CV – capacitatea vitală, VEMS – volumul expirator maxim pe secundă, CPT – capacitate pulmonară totală, VR – volumul rezidual, CRF – capacitatea reziduală funcțională.

Disfuncția ventilatorie obstructivă cu captare de aer (*air trapping*) nu este un diagnostic clinic, însă o particularitate funcțională a patologiilor bronhoobstructive, precum astmul bronșic, BPOC, bronșiolita obliterantă și constă în reținerea anormală a aerului la sfârșitul expirului. Funcțional, se caracterizează printr-o capacitate vitală mică (CV) și capacitate pulmonară totală normală (CPT), iar volumul rezidual (VR) și raportul dintre volumul rezidual și capacitatea pulmonară totală (VR/CPT) mărit.

Disfuncțiile ventilatorii mixte

Disfuncțiile ventilatorii mixte sunt caracterizate prin capacitatea vitală redusă (CV), volumul expirator maxim pe secundă (VEMS) redus și un indice Tiffeneau în limitele normei sau redus.

Patologiile care conferă disfuncții ventilatorii restrictive sunt: BPCO evoluat pe fond de insuficiență cardiacă congestivă, BPCO complicat cu edem pulmonar acut, BPCO complicat cu tromboembolia arterei pulmonare, pneumonie constituită pe fond de BPCO etc. În acest fel, orice patologie care determină o disfuncție ventilatorie restrictivă, dezvoltată pe fundal de disfuncție ventilatorie obstructivă sau *vice versa*, orice dis-

funcție ventilatorie obstructivă, care se dezvoltă pe o disfuncție ventilatorie restrictivă, creează în final disfuncția ventilatorie mixtă. Această disfuncție ventilatorie are potențial fatal crescut, datorită apariției ajustării patologiilor agravante pe o capacitate funcțională mult redusă. De exemplu, tuberculoza pulmonară care evoluează pe fond comorbid de bronșită cronică sau BPCO provoacă disfuncție ventilatorie mixtă.

Evaluarea sumativă a modificărilor principalilor indicatori spirometrici în tulburările ventilatorii este prezentată în *tabelul 3.6*.

Tabel 3.6

Parametrii spirometrici în diferite tipuri de dereglări respiratorii

| Parametru spirometric | Disfuncție obstructivă | Disfuncție obstructivă distală | Disfuncție restrictivă | Disfuncție mixtă |
|-----------------------|------------------------|--------------------------------|------------------------|-----------------------|
| CV | Normală | Normală | Mai mică | Mai mică |
| VEMS | Mai mic | Normal | Mai mic | Mai mic |
| IT | Mai mic | Mai mic | Normal | Mai mic |
| Vmax.ind | Mai mic | Normal | Mai mic | Mai mic |
| DEM 25-75 | Mai mic | Mai mic | Normal/ mărit | Mai mic |
| CPT | Normal/ mărit | Normal/ mărit | Diminuat | Diminuat |
| VR | Normal/ mărit | Normal/ mărit | Diminuat | Diminuat/normal/mărit |

Notă: *DV* – disfuncția ventilatorie, *CV* – capacitatea vitală, *VEMS* – volumul expirator maxim pe secundă, *IT* – indicele Tiffeneau, *Vmax.ind* – ventilația maximă indirectă, *DEM 25-75* volumul (debitul) expirator mediu 25-75% din *CV*.

Indicatorii convenționali ai debitelor statice și dinamice la individul sănătos și în diferite situații patologice sunt reprezentați în *tabelul 3.7*.

Tabel 3.7

Valorile normale și gradul perturbărilor debitelor respiratorii

| Parametru spirometric | Norma | Convențional sănătos | Gradul dereglărilor | | |
|-----------------------------|-------|----------------------|---------------------|---------|-------|
| | | | Ușor | Mediu | Sever |
| CV % din valoarea teoretică | >90 | 90 - 85 | 84 - 70 | 69 - 50 | < 50 |

| | | | | | |
|---------------------------------|----------|-------------|------------|------------|-----------|
| VEMS % din valoarea teoretică | >85 | 85 - 75 | 74 - 55 | 54 - 35 | < 35 |
| Indicele Tiffeneau | >65 | 65 - 60 | 59 - 50 | 49 - 40 | < 40 |
| CPT % din prezis | 91 – 109 | 110 - 115 | 116 -125 | 126 - 140 | >140 |
| | | 90 - 95 | 84 - 75 | 74 - 60 | < 60 |
| VR/CPT (%) | < 5 | 5 - 8 | 9 - 15 | 16 – 25 | >25 |
| Raw, kPa. | < 2,50 | 2,51 – 3,00 | 3,01– 5,00 | 5,01– 7,00 | 7,01–10,0 |
| V max, % din valoarea teoretică | >85 | 95 - 75 | 74 - 55 | 54 – 35 | < 35 |

Notă: CV – capacitatea vitală, VEMS – volumul expirator maxim pe secundă, CPT – capacitatea pulmonară totală, VR – volumul rezidual, Raw – rezistența la fluxul de aer, V max – ventilația maximă sau capacitatea respiratorie maximă.

Testele de bronhodilație

Metodele care evaluează componenta bronhospatică se numesc teste de bronhodilație. Testele de bronhodilație sunt efectuate utilizând spirometria sau bodypletismografia înainte și peste 15-30 minute după administrarea inhalatorie a unei doze de bronhodilatator de scurtă acțiune (salbutamol 400 μg) sau a unei doze de parasimpaticolitic. La pacienții cu obstrucție severă și la copii se utilizează metoda nebulizării sau spacer-ul pentru inhalarea bronhodilatatorului în arborele bronșic.

Testul bronhodilatator este indicat în următoarele cazuri:

- determinarea componentei bronhospatice a unei afecțiuni respiratorii;
- inițierea tratamentului bronhodilatator și supravegherea eficienței acestuia;
- identificarea componentei bronhospatice induse de inflamație.

Testul nu se repetă dacă la înregistrările anterioare nu s-a determinat reversibilitatea obstrucției.

Contraindicațiile testului bronhodilatator sunt:

- intoleranță cunoscută la bronhodilatatoare de scurtă acțiune, precum tulburări de ritm, palpitații;
- tireotoxicoză;
- insuficiență cardiacă congestivă;

- tratament cu glicozizi cardiaci;
- HTA severă și necontrolată;
- diabet zaharat;
- glaucom, adenom de prostată.

Testul este considerat pozitiv, dacă se obține creșterea VEMS-ului cu mai mult de 12% sau cu mai mult de 200 ml. În unele cazuri răspunsul nu este optim din cauza inflamației bronșice. În aceste condiții, se indică tratament corticosteroid de scurtă durată (7-10 zile) cu repetarea testului de bronhodilatator.

Testul de provocare bronșică

Evidențiază existența hiperactivității bronșice nespecifice. Hiperactivitatea bronșică este definită prin capacitatea mușchiului neted din peretele bronșic de a se contracta la diferiți agenți declanșatori: acetilcolină, histamină sau metacolină. Agenții fizici sunt soluțiile hipertionice sau hipotonice, efortul fizic și aerul rece.

Bodypletismografia

Bodypletismografia este o testare funcțională complexă a funcției pulmonare. Pacientul este așezat într-o cabină etanșă de sticlă prevăzută cu microfon. Cu un dispozitiv se înregistrează volumul fluxului de aer expirat cu cea mai mare intensitate și durată. Este necesară efectuarea a minimum 2 teste pentru a obține un rezultat valid.

Contraindicațiile metodei sunt: hemoptiziile, efortul major cu 3 ore înaintea testării și infarctul de miocard recent. Pacientului i se măsoară înălțimea și greutatea, apoi i se vor explica manevrele respiratorii. Investigația evaluează modificările presiunii aerului din atmosfera cabinei, determinată de mișcările respiratorii. Bodypletismografia în asociere cu spirometria permite stabilirea volumelor pulmonare, complianței pulmonare și rezistenței căilor aeriene.

Gazometria

Gazometria reprezintă metoda de explorare a echilibrului acido-bazic, prin aprecierea caracterului dereglărilor (de tip metabolic, ventilator sau mixt) în sângele arterial, venos sau capilar. La analiza indicatorilor echilibrului acido-bazic este necesar să se țină cont de corelația clinică, aceasta fiind tranșantă pentru aprecierea integră a tulburărilor echilibrului acido-bazic (*tabelul 3.8.*). Determinarea pH-ului și a gazelor sanguine trebuie efectuată în sângele arterial. Imediat după recoltare, speci-
 cimenele de sânge necesită a fi puse la rece. Determinarea pH-ului, a gazelor sanguine și electroliților trebuie efectuată din aceeași probă de sânge. Pentru aprecierea corectă a presiunii parțiale a O₂, este necesară adaptarea indicatorului la valoarea hemoglobinei și a hematocritului. Sângele venos apreciază eronat presiunea parțială a O₂, însă apreciază corect statutul acido-bazic. Analiza de ansamblu a indicatorilor gazometriei și a electroliților serici se efectuează actualmente prin metoda Astrup.

Tabel 3.8

Indicatorii echilibrului acido-bazic

| Indicatori | Sânge arterial | Sânge venos |
|---|----------------|-------------|
| pH | 7,38 – 7,42 | 7,26-7,36 |
| PaCO ₂ (mm Hg) | 36 – 44 | 46,5 – 58,0 |
| HCO ₃ ⁻ (mmol/ l) | 22 - 26 | 24 - 28 |

Evaluarea echilibrului acido-bazic trebuie efectuată pe tot parcursul evoluției bolii, pentru aprecierea capacităților adaptative ale organismului și inițierea măsurilor de restabilire a homeostazei sanguine. Deși sunt definite noțiuni teoretice ale tulburărilor pure: acidoză respiratorie, alcaloză respiratorie, acidoză metabolică, alcaloză metabolică, totuși, mai frecvent tulburările echilibrului acido-bazic sunt de tip mixt.

Acidoza este creșterea concentrației ionilor de H⁺ peste 44 nmol/l și scăderea pH sub 7,36. Cea mai frecventă cauză a acidozei la pacienții cu tuberculoză este creșterea concentrației acidului lactic în sânge, datorită toxicității mitocondriale a anumitor medicamente antituberculoase, precum linezolidă. Se manifestă clinic prin grețuri, vărsături, dureri abdominale, astenie profundă, crampe musculare și tahipnee

Alcaloza este definită prin diminuarea concentrației ionilor de H^+ sub 36 nmol/l și creșterea pH peste 7,44. Alcaloza metabolică în tuberculoză este foarte rară și este rezultatul tahipneei sau oxigenoterapiei.

Sinteza informației din tema 3

- Identificarea factorilor de risc de îmbolnăvire de tuberculoză este componenta esențială a anamnezei bolii.
- Examenul clinic este realizat obligatoriu tuturor pacienților pentru identificarea datelor obiective sugestive pentru tuberculoză, iar în cazurile grave poate fi stabilit aspectul de *habitus phtysicus*, descris de Hipocrate în anul 425 î.Hr. ca „o formă slabă a corpului, retractată ca o lentilă, cu ochi albaștri, leucoflegmatic cu scapule evidente asemenea unor aripi”.
- Examenul microscopic al frotiului sputei colorat prin metoda Ziehl-Neelsen este ieftin, rapid și accesibil. Permite depistarea bacililor acido-alcool-rezistenți (BAAR), dacă numărul lor depășește 100.000 /ml de spută.
- Examenul microscopic nu confirmă diagnosticul tuberculozei, deoarece și micobacteriile atipice sunt BAAR. Sensibilitatea este 20-40%, iar rezultatul pozitiv indică un proces tuberculos extins, destrucții grave ale parenchimului pulmonar și un pericol epidemiologic avansat.
- „Standardul de aur” în diagnosticul tuberculozei este cultura. Mediile convenționale sunt solide (Löwenstein-Jensen, Ogawa) și lichide (Middlebrook 7H). Sensibilitatea este mai mare în raport cu microscopia optică și permite testarea sensibilității la medicamente.
- Metodele molecular-genetice de amplificare a acizilor nucleici pentru identificarea acizilor nucleici micobacterieni folosesc reacția de polimerizare în lanț (PCR) și sunt utilizate în diagnosticul tuberculozei: Amplicor (Roche Molecular Systems), amplificarea mediată prin transcripție (metoda de amplificare MTD), metoda GenoType Mycobacteria Direct Assay (Hain Lifescience),

metoda de amplificare a catenei prin deplasare (metoda BD Probe Tec), metoda de amplificare isotermală mediată prin buclă (LAMP; Eiken Chemical Co.).

- Metoda Xpert MTB/RIF reprezintă o metodă molecular-genetică care evindețiază ADN-ul micobacterian și mutațiile genei rpoB, responsabilă de rezistența față de rifampicină.
- Diagnosticul de tuberculoză este confirmat prin examenul microscopic la colorația Ziehl-Neelsen, examenul bacteriologic prin cultură pe mediile solide (Löwenstein-Jensen, Ogawa) și lichide (Middlebrook 7H), metodele molecular-genetice, metoda histologică și metoda clinico-radiologică.
- Componentele diagnosticului clinic de tuberculoză sunt: forma clinico-radiologică a tuberculozei, localizarea topografică, faza evolutivă, rezultatul examenelor microbiologice și molecular-genetice valabile, complicațiile, tipul de caz conform istoricului de tratament antituberculos și bolile asociate.

TESTE ȘI SITUAȚII CLINICE PENTRU AUTOEVALUAREA CUNOȘTINȚELOR

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 unor situații clinice.

Testele și situațiile clinice expuse în continuare sunt utile pentru pregătirea individuală a studenților prin verificarea cunoștințelor și a asimilării informațiilor din punct de vedere logic și vizual.

Probele pentru autoevaluarea cunoștințelor sunt distribuite în mod aleator în teste cu răspuns complement simplu (CS) și complement multiplu (CM). Pentru întrebarea de tip complement simplu există un singur răspuns corect, iar pentru complement multiplu sunt mai multe răspunsuri corecte.

1. Căile de depistare a suspecțiilor la tuberculoză sunt (CM):
 - A. Pasivă.
 - B. Mixtă.
 - C. Activă.
 - D. Ascendentă.
 - E. Descendentă.

2. Metoda principală de depistare a suspecțiilor la tuberculoză este (CS):
 - A. Testul cutanat la tuberculină.
 - B. Microscopia sputei pentru identificarea bacililor alcoolico-acido rezistenți.
 - C. Cultivarea pe medii convenționale: Lowenstein-Jensen și BACTEC.
 - D. Microscopia fluorescentă.
 - E. R adiografia cutiei toracice.

3. Calea activă de depistarea a tuberculozei include următoarele metode (CM):
- A. Radiofotografia cutiei toracice integrală.
 - B. Radiofotografia cutiei toracice la grupele pereclitante.
 - C. Radiofotografie cutiei toracice ocazionale.
 - D. Testarea tuberculinică integrală la copii.
 - E. Testarea tuberculinică la grupele cu risc sporit de îmbolnăvire.
4. Simptomatologia respiratorie sugestivă pentru tuberculoză include semnele (CM):
- A. Tuse cu debut recent.
 - B. Tuse cu durată de 2-3 săptămâni.
 - C. Expectorații seroase.
 - D. Expectorații muco-purulente.
 - E. Hemoptizii.
5. Durata tusei pacientului suspect la tuberculoză (CS):
- A. Nu depășește o săptămână.
 - B. Este mai mare de o săptămână.
 - C. Este mai mare de două săptămâni.
 - D. Este mai mare de trei săptămâni.
 - E. Este mai mare de patru săptămâni.
6. La persoanele simptomatice suspecte la tuberculoză se efectuează obligator (CM):
- A. Examenul obiectiv.
 - B. Hemoleucograma.
 - C. Testarea la marcherii HIV
 - D. Examenul microscopic al sputei pentru identificarea bacililor acido-alcool-rezistenți
 - E. Tomografia computerizată

7. La persoanele simptomatice suspecte la tuberculoză se recolează obligatoriu (CM):
- A. Două probe de spută.
 - B. Trei probe de spută.
 - C. O probă de spută.
 - D. O probă în ziua adresării și a doua matinal.
 - E. O probă de sânge.
8. Tuturor pacienților cu tuberculoză, înainte inițierii tratamentului antituberculos se va colecta probe clinice pentru (CM):
- A. Cultivarea *M. tuberculosis* pe medii de cultură convenționale (Lowenstein Jensen și BACTEC).
 - B. Testarea sensibilității la medicamentele antituberculoase.
 - C. Confirmarea caracterului expectorațiilor.
 - D. Nu se va colecta material clinic datorită riscului infecțios.
 - E. Examinarea prin metode molecular-genetice pentru detectarea rezistenței la rifampicină.
9. Depistarea activă pentru tuberculoza activă se va efectua (CM):
- A. Anual.
 - B. Semestrial.
 - C. Persoanelor din grupele cu risc sporit de îmbolnăvire.
 - D. Persoanelor din contingentele periclitante.
 - E. Persoanelor simptomatice
10. Depistarea activă constă în examinarea radiologică anuală a (CM):
- A. Contactii cu bolnavii de tuberculoză, identificați prin ancheta epidemiologică de filiațiune.
 - B. Persoanele care au suportat tuberculoză sau care au sechele post-tuberculoase.
 - C. Persoanele infectate HIV.
 - D. Persoanele cu imunitate compromisă sau care primesc tratament imunosupresiv (tratament cortizonic, chimioterapie, radioterapie, terapia biologică antiTNF α).
 - E. Pacienți cu diabet zaharat.

11. Persoanele care necesită vigilență sporită sunt (CM):
- A. Persoanele social-vulnerabile: șomeri, persoanele cu venituri mici.
 - B. Persoanele cu venituri mari.
 - C. Persoane cu factori de risc medico-biologici.
 - D. Personalul instituțiilor de tip închis.
 - E. Studenții instituțiilor medicale.
12. Metodele utilizate pentru depistarea activă sunt (CM):
- A. Colectarea anamnezei.
 - B. Examenul clinic.
 - C. Radiografia cutiei toracice la adulți (digitală sau convențională).
 - D. Testul cutanat la tuberculină la copii (0-18 ani).
 - E. Examenul microscopic al sputei.
13. Focarul de tuberculoză include (CM):
- A. Spațiul în care se află sursa de infecție cu *M.tuberculosis*.
 - B. Persoanele din anturajul sursei de infecție.
 - C. Sursa de infecție.
 - D. Animalele de companie.
 - E. Animalele domestice.
14. Pericolul epidemiologic al focarului tuberculos este apreciat prin (CM):
- A. Gradul de eliminare a micobacteriilor de către pacient.
 - B. Condițiile de trai ale pacientului.
 - C. Nivelul de cultură generală și sanitară a pacientului și a persoanelor din jur.
 - D. Prezența copiilor, gravidelor/ lăuzelor.
 - E. Toate criteriile sunt corecte.
15. Ancheta epidemiologică în focarul tuberculos se inițiază (CM):
- A. Obligator după depistarea pacientului cu tuberculoză.
 - B. Peste 72 de ore de la depistarea pacientului cu tuberculoză.
 - C. În orice moment de la depistarea pacientului cu tuberculoză.

- D. Este opțională.
 - E. Identifică intervalul probabil când s-a produs infectarea și îmbolnăvirea cu întocmirea listei contactilor.
16. Măsurile care trebuie efectuate în focarul infecțios sunt (CM):
- A. Lichidarea focarului de infecție prin izolarea pacientului și instituirea tratamentului antituberculos cât mai precoce.
 - B. Dezinfecția (absolută sau curentă) în focarul de tuberculoză.
 - C. Examinarea contactilor.
 - D. Diagnosticarea și tratarea tuturor cazurilor de tuberculoză depistate prin ancheta epidemiologică.
 - E. Administrarea profilaxiei medicamentoase cu Isoniazidă 10 mg/kg corp zilnic, timp de 6 luni, contactilor cu vârsta între 0 și 18 ani.
17. Infecția tuberculoasă latentă (ITL) este caracterizată prin (CM):
- A. O stare a organismului în care micobacteriile sunt menținute în stare dormandă.
 - B. Absența simptomatologiei clinice.
 - C. Prezența unei simptomatologii ușor modificate.
 - D. Rezultat pozitiv sau hiperergic la testul tuberculinic.
 - E. Rezultat pozitiv la testul BAAR.
18. Semnele clinice ale sindromului de intoxicație la pacientul cu tuberculoză pulmonară sunt (CM):
- A. Astenie.
 - B. Anorexie.
 - C. Bulemie.
 - D. Hipoponderabilitate.
 - E. Febră sau subfebrilitate asociate cu transpirații pofuze.
19. Semnele clinice ale sindromului bronho-pulmonar la pacientul cu tuberculoză pulmonară sunt (CM):
- A. Tuse cu o durată mai mare de 2-3 săptămâni.
 - B. Hemoptizii.
 - C. Dureri toracice.

- D. Dispnee.
 - E. Rinoree
20. Testul tuberculinic se indică în examinarea (CM):
- A. Copiilor contactați cu bolnavi de tuberculoză.
 - B. Copiilor cu semne suspecte la tuberculoză.
 - C. Copiilor malnutriți.
 - D. Pacienților co-infecțați TB/HIV.
 - E. Copiilor care necesită admiși în centre de plasament, școli auxiliare sau cămine.
21. Care este caracterul morfologic specific inflamației tuberculoase (CM):
- A. Celule epitelioide.
 - B. Celule gigante.
 - C. Cazeum în centrul granulomului.
 - D. Celule macrofagale.
 - E. Celule limfocitare.
22. Hiperergia testului cutanat la tuberculină (2 UT) la copii este definit printr-o papulă mai mare de (CS):
- A. 5 mm.
 - B. 10 mm.
 - C. 15 mm.
 - D. 17 mm.
 - E. 21 mm.
23. Rezultatul testului negativ nu exclude infecția tuberculoasă în (CM):
- A. Perioada prealergică - pînă la 12 săptămîni de la infecție;
 - B. Forme grave de tuberculoză
 - C. Neoplazii, limfogranulomatoză și alte bolii care asociază supresia răspunsului imun.
 - D. La persoane sănătoase, asimptomatice
 - E. Rezultatul negativ întotdeauna exclude infecția tuberculoasă

24. Tuberculina este (CS):
- A. Un extract din cultura micobacteriană utilizată pentru depistarea alergiei cutanate la antigenele micobacteriene.
 - B. Un extract din cultura micobacteriană utilizată pentru diagnosticul tuberculozei active.
 - C. Un amestec de alergeni nespecifici.
 - D. Un vaccin vaccin.
 - E. Un concentrat de micobacterii vii.
25. Efectul booster constă în (CS):
- A. Creșterea rezultatului testului tuberculinic la efectuarea mai multor testări la intervale scurte de timp.
 - B. Succesiunea a două testări tuberculice efectuate într-un an calendaristic, prima fiind negativă și a doua pozitivă.
 - C. Limfangită și adenopatie regională.
 - D. Creșterea rezultatului testului tuberculinic după vaccinarea cu BCG.
 - E. Negativarea rezultatului testului tuberculinic.
26. Bacilii acido-alcoolo-rezistenți pot fi identificați în următoarele specimene, cu excepția (CS):
- A. Lichid pleural.
 - B. Sânge.
 - C. Lavaj bronșic.
 - D. Spută.
 - E. Lavaj gastric.
27. Care este cea mai importantă metodă de depistare a tuberculozei (CS):
- A. Microscopia sputei cu investigarea la BAAR.
 - B. Metoda culturală.
 - C. Radiofotografia medicală.
 - D. Tomografia computerizată.
 - E. Radiografia cutiei toracice.

28. Cum se numește testul tuberculinic pozitiv apărut pentru prima dată (CS):
- A. Reacția tuberculinică hiperergică.
 - B. Reacție tuberculinică normoergică.
 - C. Virajul tuberculinic.
 - D. Efectul Booster.
 - E. Reacție tuberculinică negativă.
29. Care este cea mai eficientă metodă de depistare a suspecților la tuberculoză (CS)?
- A. Examinarea pacienților “simptomatici”.
 - B. Examenul radiologică a întregii populații.
 - C. Examenul radiologic al contactilor din focarele epidemice de tuberculoză.
 - D. Testarea tuberculinică a întregii populații pediatrice.
 - E. Examenul radiologic efectuat anual grupurilor cu risc sporit de îmbolnăvire.
30. Stabilirea diagnosticului de tuberculoză determină:
- A. Inițierea anchetei epidemiologice în maximum 72 de ore de la depistare.
 - B. Stigmatizarea pacientului.
 - C. Lichidarea focarului de infecție tuberculoasă.
 - D. Inițierea cât mai promptă a tratamentului anti-tuberculos.
 - E. Inițierea chimioprofilaxiei antituberculoase pacientului.
31. Fișa de observație a pacientului cu tuberculoză:
- A. Este un document oficial.
 - B. Este o înregistrare informală.
 - C. Se completează la dorința medicului referent.
 - D. Are semnificație clinică, epidemiologică, judiciară, medico-legală, administrativă și științifică.
 - E. Nu va completată dacă pacientului nu are acte oficiale.
32. Anamneza epidemiologică conține informații despre:
- A. Prezența contactului cu o persoană bolnavă de tuberculoză.
 - B. Rezultatele examenului clinic

- C. Tratamentul anti-tuberculos urmat de pacient
 - D. Prezența copiilor, gravidelor, lăuzelor sau persoanelor care trăesc cu HIV în anturajul pacientului.
 - E. Prezența antecedentelor alergologice.
33. Examenul obiectiv la pacientul cu tuberculoză pulmonară arată:
- A. Modificări patologice severe în procesele limitate.
 - B. Reducerea amplitudinii respirației în procesele extinse
 - C. Participarea asimetrică a cutiei toracice la respirație în pleurezia tuberculoasă.
 - D. Habitus phtysicus în formele cu evoluție cronică.
 - E. Absența modificărilor relevante pentru tuberculoză.
34. Ancheta epidemiologică stabilește:
- A. Gradul pericolului epidemiologic al focarului tuberculos.
 - B. Prezența persoanelor prioritare pentru screening-ul activ.
 - C. Condițiile de trai a pacientului.
 - D. Calitatea vieții pacientului.
 - E. Prezența animalelor domestice.
35. Specia *Mycobacterium tuberculosis* care determină tuberculoza la oameni este de tip (CS)
- A. *Mycobacterium tuberculosis hominis*.
 - B. *Mycobacterium bovis*.
 - C. *Mycobacterium africanum*.
 - D. *Mycobacterium caprae*.
 - E. Micobacteriile atipice.
36. Identificați obiectivul depistării pasive (CS)
- A. Diagnosticul tuberculozei pulmonare
 - B. Depistarea pacientului simptomatic
 - C. Depistarea suspectului din grupul de risc
 - D. Evaluarea persoanei contact cu cazul indice
 - E. Inițierea tratamentului antituberculos

37. Enumerați metodele utilizate în depistarea pasivă a pacientului simptomatic (CM):
- A. Colectarea anamnezei și examenul clinic
 - B. Examenul microbiologic al sputei – 2 specimene
 - C. Examenul radiologic al cutiei toracice
 - D. Hemoleucograma și analiza biochimică a sîngelui
 - E. Tomografia computerizată de înaltă rezoluție
38. Diagnosticul de tuberculoză este confirmat de medicul specialist în baza (CM):
- A. Rezultatului testului cutanat la tuberculină.
 - B. Examenul sputei și/sau altor materiale patologice pentru identificarea BAAR.
 - C. Examenul radiologic al cutiei toracice.
 - D. Testul IGRA.
 - E. Examenul clinic.
39. Cazul confirmat de tuberculoză este (CM):
- A. Pacient cu simptomatologie sugestivă.
 - B. Pacient cu rezultat pozitiv la cel puțin unul din următoarele teste: microscopie, GeneXpert MTB/Rif sau cultură.
 - C. Pacient cu rezultat pozitiv la toate testele: microscopie, GeneXpert MTB/Rif sau cultură.
 - D. Pacient cu modificări radiologice sugestive.
 - E. Pacient care a fost în contact cu un bolnav de tuberculoză.
40. Agentul patogen al tuberculozei este (CM)
- A. Bacil acido-alcool-rezistent.
 - B. Vizibil la colorația Ziehl-Neelson.
 - C. Aerob.
 - D. Sporulat.
 - E. Anaerob.

41. Cazul de tuberculoză pulmonară este (CS):
- A. Pacientul cu proces patologic pulmonar confirmat microbiologic.
 - B. Pacientul cu două sau mai multe localizări, dintre care cel puțin una pulmonară.
 - C. Pacientul cu leziuni ale parenchimului pulmonar, arborelului traheo-bronșic și laringe.
 - D. Pacientul cu leziuni ale pleurei, ganglioni limfatici intratoracici.
 - E. Pacientul cu leziuni ale organelor abdominale, tractului gastro-intestinal, piele și mucoase, sistem nervos.
42. Tuberculoza monorezistentă este definit cazul cu (CS):
- A. Tuberculoză confirmată rezistentă prin metoda molecular genetică GeneXpert MTB/Rifampicin.
 - B. Rezistență confirmată bacteriologic la izoniazidă sau rifampicină în combinație rezistența la alte medicamente.
 - C. Rezistență confirmată bacteriologic la un singur medicament anti-tuberculos de linia întâi.
 - D. Rezistență confirmată bacteriologic la un cel puțin un medicament antituberculos de linia a doua.
 - E. Rezultatul după testarea la doar unul din medicamente de linia întâi.
43. Infecția tuberculoasă latentă este stabilită în baza (CM):
- A. Rezultatul pozitiv la testul cutanat tuberculinic.
 - B. Rezultatul hiperergic la testul cutanat tuberculinic.
 - C. Rezultatul pozitiv la testele IGRA (Quantiferon TB-Gold, T-Spot)
 - D. Rezultatul pozitiv la microscopia sputei la BAAR.
 - E. Rezultatul negativ la cultivarea pe mediile convenționale (Lowenstein-Jensen și BACTEC).

44. Particularitățile defnitorii ale infecției tuberculoase latente de tuberculoza activă sunt (CM):
- A. Rezultatul negativ la microscopia sputei la BAAR și metoda molecular genetică GeneXpert MTB/Rifampicin
 - B. Rezultatul negativ la cultivarea pe mediile convenționale (Lowenstein-Jensen și BACTEC)
 - C. Prezența semnelor clinice sugestive
 - D. Absența modificărilor radiologice sugestive
 - E. Rezultatul pozitiv sau hiperergic la testul cutanat tuberculinic
45. Metoda molecular genetică Xpert MTB/RIF detectează (CM):
- A. ADN al *Mycobacterium tuberculosis*
 - B. Rezistența la medicamentele antituberculoase de linia întâi
 - C. Mutația genei inhA resposabilă de rezistența la izoniazidă
 - D. Mutația genei rProb responsabil de rezistența la rifampicină
 - E. Rezistența la medicamentele antituberculoase de linia a doua
46. Avantajele mediilor lichide față de solide în examinarea speci- mentelor sunt (CM):
- A. Sensibilitatea și specificitatea superioară
 - B. Durata redusă a perioadei pînă la obținerea rezultatului final
 - C. Sensibilitatea și specificitatea inferioară
 - D. Este un sistem automatizat
 - E. Este cea mai ieftină metodă de investigare prin cultură
47. Avantajele mediilor solide față de cele lichide în examinarea speci- mentelor sunt (CM):
- A. Este standardul de aur în diagnosticul tuberculozei
 - B. Permite testarea sensibilității la un spectru mai larg de medica- mente antituebrculoase
 - C. Este scumpă și necesită personal înalt calificat
 - D. Rezultatul culturii este obținut în 24 de ore
 - E. Este cea mai ieftină metodă de investigare prin cultură

48. Scopurile investigării specimenelor prin metodele molecular genetice (CM):
- A. Detectarea mutației responsabile de rezistența la preparate antituberculoase
 - B. Monitorizarea microbiologică a tratamentului antituberculos
 - C. Identificarea, tipizare și genotiparea ADN *Mycobacterium tuberculosis*
 - D. Depistarea celor mai contagioase cazuri
 - E. Evaluarea pacienților contacti cu cazul indice
49. Factorii care cresc riscul transmiterii infecției tuberculoase (CM):
- A. Susceptibilitatea individuală a individului expus
 - B. Contagiozitatea sursei de infecție
 - C. Factorii de mediu
 - D. Ventilarea insuficientă
 - E. Condițiile igieno-sanitare precare
50. Sursa de infecție cu *Mycobacterium tuberculosis* poate fi (CS):
- A. Pacientul cu tuberculoză pulmonară
 - B. Pacientul cu tuberculoză extrapulmonară
 - C. Animale bovine bolnave de tuberculoză
 - D. Șoarecii și șobolanii
 - E. Insecte infectate
51. Care factori de risc vor contribui la dezvoltarea tuberculozei pulmonare (CS):
- A. Epidemiologici
 - B. Teritoriali
 - C. Sociali
 - D. Medico-biologici
 - E. Constituționali
52. De ce factori va depinde depistarea BAAR în spută (CM):
- A. Colaborarea corectă cu pacientul
 - B. Informarea pacientului cu scopul investigației

- C. Specimenul conține particule muco-purulente
 - D. Colectarea incorectă a sputei
 - E. Nu are importanța cum va colecta pacientul materialul clinic
53. Definiți rezultat pozitiv la testul cutanat la 2 UT (CM):
- A. Prezența papulei de la 5 mm la nevaccinați și de la 10 mm la vaccinați
 - B. Diametrul papulei este pînă la 16 mm la copii și 20 mm la maturi.
 - C. Rezultatul pozitiv nu poate diferenția infecția tuberculoasă latentă de tuberculoza activă.
 - D. Rezultatul pozitiv indică tuberculoza activă.
 - E. Prezența limfangitei și adenopatiei regionale
54. Testele *in vitro* bazate pe producerea de interferon gama (IFN- γ)
- A. Măsoară cantitatea IFN- γ eliberat de limfocitele T
 - B. Limfocitele T sunt stimulate cu antigenele micobacteriene ESAT6 și CFP 10
 - C. Cantitatea de IFN- γ eliberată este detectată prin metoda ELISA
 - D. Măsoară diametrul papulei cutanate
 - E. Are sensibilitate mai mică decât testul cutanat

STUDII DE CAZURI CLINICE

Studiul de caz clinic 1

O tânără, de 18 ani, studentă, este în continuu contact cu tatăl său, bolnav de tuberculoză microscopic (BAAR) pozitiv. Brusc, starea generală s-a deteriorat, a apărut febră, frisoane, cefalee, transpirații nocturne și tuse uscată. S-a adresat medicului de familie, care i-a recomandat tratament în condiții de ambulator cu antibiotice din grupul penicilinelor și anti-inflamatoare nesteroide. După 5 zile de tratament fără ameliorare clinică a fost investigată radiologic. Radiografia pulmonară a identificat microopacități multiple, localizate bilateral difuz pe toată aria pulmonară, de intensitate medie și dimensiuni de 2 mm. A fost spitalizată cu diagnosticul de bronhopneumonie. Examenul clinic la internare a stabilit: stare generală gravă, paliditate, subnutriție, cianoză periferică, frecvența respiratorie 24/minut, frecvența cardiacă 100/minut. La auscultație s-au constatat raluri crepitante localizate difuz bilateral și subcrepitante în aria paravertebrală.

Întrebări la caz.

- Stabiliți diagnosticul prezumptiv și planul de investigații.
- Care sunt factorii care au contribuit la îmbolnăvire?
- Ce metodă de depistare a fost utilizată și care este cea recomandată în acest caz?
- Care sunt modificările radiologice suspecte pentru tuberculoză?
- Enumerați și descrieți sindroamele clinice prezente la pacient.

Studiul de caz clinic 2

Un băiat de 16 ani, elev, locuiește cu părinții, sora și bunicii într-o casă la sol în condiții nesatisfăcătoare. După o infecție respiratorie superioară a acuzat agravarea stării generale cu apariția semnelor clinice: febră, frisoane, cefalee, transpirații nocturne, tuse uscată și durere toracică continuă la nivelul hemitoracelui drept. A fost consultat de medicul

de familie și tratat ambulator cu antibiotice și anti-inflamatoare nesteroi- diene. După 10 zile de tratament în ambulator fără ameliorare clinică a fost investigat radiologic. Radiografia pulmonară a determinat la nivelul plămânului drept, o opacitate imensă, omogenă, de la diafragm pînă la coasta a IV, de intensitate medie, cu marginea superioară concavă. A fost spitalizat, iar examenul clinic la internare a demonstrat: stare generală gravă, paliditate, subnutriție, cianoză periferică, frecvența respiratorie 24/minut, frecvența cardiacă 80/minut. La auscultație s-a constatat dimi- nuarea murmurului vezicular în 2/3 inferioare ale plămânului drept. Hemoleucograma: Hemoglobina 114 mg/l, Leucocite 9800, Neutrofile 74%, Eozinofile 2%, Limfocite 20%, Monocite 4%, VSH 19 mm/oră.

Întrebări la caz.

- Stabiliți diagnosticul prezumptiv și planul de investigații.
- Care sunt factorii care au contribuit la îmbolnăvire?
- Care investigații pot constata etiologia tuberculoasă a afecțiunii?
- Enumerați sindroamele clinice prezente la pacient.
- Care este modificarea radiologică suspectă pentru tuberculoză în acest caz?

Studiul de caz clinic 3

Un băiat de 11 ani, elev, a fost în contact cu unchiul său bolnav de tuberculoză drog-rezistentă. După un episod de infecție respiratorie supe- rioară a constatat agravarea stării generale. Au apărut astenie, febra, fri- soane, transpirații nocturne, cefalee și tuse uscată. A fost consultat de medicul de familie și tratat ambulator cu antibiotice din grupul penicili- nelor și anti-inflamatoare nesteroi- diene. La examenul clinic s-a constatat stare generală de gravitate medie, paliditate, subnutriție, frecvența respi- ratorie 24/minut și frecvența cardiacă 80/minut. La percuție s-a stabilit sunet mat în 1/3 superioară a plămânului drept, iar la auscultație subcre- pitante la același nivel. După 7 zile de tratament fără ameliorare clinică a fost investigat radiologic. Radiografia pulmonară a determinat la nivelul S3 al plămânului drept o opacitate de dimensiuni 1,5x3 cm, de intensitate

medie, neomogenă și hilul drept lărgit. Testul tuberculinic cu 2UT a determinat o papulă de 16 mm. A fost spitalizat cu diagnosticul pneumonie comunitară.

Întrebări la caz.

- Stabiliți planul de investigații.
- Determinați investigațiile care pot confirma etiologia tuberculoasă a afecțiunii.
- Care sunt factorii care au contribuit la îmbolnăvire?
- Enumerați sindroamele clinice prezente la pacient.
- Care este modificarea radiologică suspectă pentru tuberculoză în acest caz?
- Ce tip de depistare a fost utilizat și ce măsuri antiepidemice sunt necesare de a realiza?

Studiul de caz clinic 4

În cadrul anchetei epidemiologice a fost investigat un copil de 11 ani. S-a stabilit că testul cutanat la tuberculină cu 2UT a determinat o papulă de 15 mm, iar la 10 ani o papulă 5 mm. Copilul a fost vaccinat BCG la naștere și revaccinat la 7 ani. Pacientul a prezentat acuzele: astenie, anorexie, iritabilitate, cefalee, transpirații nocturne. La examenul clinic nu s-au stabilit modificări patologice. S-a efectuat examenul radiologic. Radiografia pulmonară în incidență postero-anterioară nu a constatat modificări patologice.

Întrebări la caz.

- Stabiliți planul de investigații.
- Ce investigație radio-imagistică recomandați adițional?
- Evaluați rezultatele testului cutanat la tuberculină.
- Care sunt factorii care au contribuit la îmbolnăvire?
- Ce tip de depistare a fost utilizată în acest caz și ce măsuri antiepidemice sunt necesare de a realiza?

Studiul de caz clinic 5

Un copilul în vârstă de 10 ani, care s-a aflat în contact periodic cu o rudă bolnavă de tuberculoză pulmonară tratată cu multiple întreruperi a fost internat cu acuzele: scădere ponderală, inapetență, fatigabilitate, irascibilitate. Testul cutanat la tuberculină cu 2UT a stabilit o papulă 10 mm. Testele tuberculinice precedente au fost negative. La inspecție s-a stabilit tegumentele palide, curate, ganglionii limfatici periferici palpabili de consistență dur-elastică. La percuție și auscultație nu s-au stabilit modificări patologice. Hemoleucograma: L- 12 000, nesegmentate-13%, limfocite-16%, VSH-28 mm/oră. Radiologic s-a determinat lărgirea difuză a hilurilor pulmonare, preponderent pe dreapta.

Întrebări la caz.

- Stabiliți planul de investigații.
- Ce investigație radio-imagistică recomandați de a efectua adițional?
- Evaluați rezultatele testului cutanat la tuberculină.
- Care sunt factorii care au contribuit la îmbolnăvire?
- Ce tip de depistare a fost utilizată în acest caz și ce măsuri anti-epidemice sunt necesare de a realiza?

Studiul de caz clinic 6

Un bărbat de 42 ani, șomer, fumător, consumator abuziv de alcool, acuza de 3 luni agravarea stării generale, cu apariția febrei remitente vespérale, frisoane nocturne, transpirații nocturne, tuse cu expectorații mucopurulente, rareori cu striuri de sânge. La examenul clinic s-a stabilit o stare generală gravă, paliditate, subnutriție, cianoză periferică, frecvența respiratorie 21/minut, frecvența cardiacă 90/minut. La percuție s-a stabilit un sunet mat în 1/3 superioară a ambilor plămâni, sunet timpanic în 1/3 inferioară a ambilor plămâni; iar la auscultație raluri crepitante și subcrepitante localizate difuz bilateral.

Radiografia toracică opacități micronodulare și macronodulare multiple, difuze, de diferite dimensiuni, de intensitate medie, cu sectoare de distrucție, în S2 în ambii plămâni s-au constatat cavități cu pereți subțiri.

- Stabiliți planul de investigații și care metode confirmă diagnosticul de tuberculoză pulmonară.
- Ce leziuni radiologice sunt sugestive pentru tuberculoză în acest caz?
- Care sunt factorii care au contribuit la îmbolnăvire?
- Ce tip de depistare a fost utilizat și ce măsuri antiepidemice sunt necesare de realizat în acest caz?

Studiul de caz clinic 7

Un bărbat de 36 de ani, șofer de unitate de transport public, a fost investigat în cadrul examenului medical profilactic. Radiografia digitală a determinat un grup de opacități de dimensiuni 0,5-1 cm, de intensitate medie, neomogene localizate în segmentele S1 și S2 al plămânului stâng. Bolnavul este fumător activ și prezintă tuse cu expectorații mucoase, astenie și transpirații nocturne. Examenul clinic a constatat un pacient în stare generală satisfăcătoare fără modificări patologice.

Întrebări la caz.

- Ce tip de depistare a fost utilizat?
- Stabiliți planul de investigații și care metode confirmă diagnosticul de tuberculoză pulmonară.
- Ce leziuni radiologice sunt sugestive pentru tuberculoză în acest caz?

Studiul de caz clinic 8

O infirmieră în vârstă de 30 de ani, a fost în continuu contact cu tatăl său bolnav de tuberculoză decedat. Treptat, starea generală s-a deteriorat, a apărut subfebrilitate vesperală, cefalee, transpirații nocturne și tuse uscată. A fost tratată în condiții de ambulator cu antibiotice din grupul penicilinelor și anti-inflamatoare nesteroidiene. După 5 zile de tratament fără

ameliorare clinică a fost investigată radiologic, care a determinat o opacitate infiltrativă de dimensiuni de 5 cm, de intensitate medie, neomogene, cu contur neclar în segmentul S6 al plămânului stâng. La examenul clinic s-a stabilit: stare generală satisfăcătoare, paliditate, frecvența respiratorie 20/minut, frecvența cardiacă 68/minut, absența modificărilor patologice.

Întrebări la caz.

- Ce tip de depistare a fost utilizat și care este recomandat în acest caz?
- Stabiliți planul de investigații și care metode confirmă diagnosticul de tuberculoză pulmonară.
- Ce leziuni radiologice sunt sugestive pentru tuberculoză în acest caz?

Studiul de caz clinic 9

O pacientă de 39 ani, muncitoare în șantier de construcții după o expunere la frig, a simțit alterarea stării generale, febră remitentă și frisoane, cefalee, transpirații nocturne, tuse cu expectorații mucopurulente, durere toracică continuă la nivelul hemitoracelui stâng. A fost tratată ambulator cu antibiotice din grupul penicilinelor și anti-inflamatoare nesteroide, fără ameliorare clinică. Treptat starea generală s-a agravat. Pacienta a scăzut în greutate 4 kg. După un episod de tuse au apărut hemoptiziile pentru care a fost transportată cu ambulanța la spitalul de urgență. La examenul clinic s-a stabilit o pacientă în stare generală de gravitate medie, paliditate, febră, frisoane, transpirații profuze, tuse muco-purulentă, durere toracică, frecvența respiratorie 24/minut și frecvența cardiacă 80/minut. La percuție s-a stabilit un sunet mat în 1/3 superioară a plămânului stâng, la auscultație raluri subcrepitante și crepitante la același nivel. Radiografia toracică a determinat la nivelul lobului superior stâng o opacitate, de intensitate medie, neomogenă, cu sectoare de distrucție, cu multipli noduli de diseminatie în regiunea adiacentă.

Întrebări la caz.

- Ce tip de depistare a fost utilizat în acest caz?
- Care sindroame clinice au fost constatate la examenul obiectiv?
- Stabiliți planul de investigații și care metode confirmă diagnosticul de tuberculoză pulmonară.
- Ce leziuni radiologice sunt sugestive pentru tuberculoză în acest caz?

Studiul de caz clinic 10

O pacientă de 32 ani, asistentă medicală, locuiește într-un apartament cu fiul său în vârstă de 3 ani și cu părinții săi. După divorț, ce a avut loc 1 an în urmă, a simțit depresie psihică, insomnie și a scăzut în greutate 6 kg. În cadrul investigațiilor efectuate pentru completarea cartelei de admitere la grădiniță a copilului său, s-a determinat la examenul radiologic al plămânilor o opacitate de intensitate medie, de 3x3,5 cm, cu contur imprecis, situată în segmentele superioare ale plămânului drept cu sector de hipertransparență și adiacent multiple opacități de intensitate medie.

Întrebări la caz.

- Ce tip de depistare a fost utilizat în acest caz și grupul focarului epidemiologic?
- Stabiliți planul de investigații și care metode confirmă diagnosticul de tuberculoză pulmonară.
- Ce leziuni radiologice sunt sugestive pentru tuberculoză în acest caz?

BIBLIOGRAFIE

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
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
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
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

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
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
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
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
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/
20. *WHO*: Systematic screening for active tuberculosis: an operational guide, 2015. Disponibil: 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/
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.