

po tipo казеозной пневмонии. Подтвердилось, что эта форма часто поражает мужчин в молодом возрасте (в среднем  $38,7 \pm 5,4$  лет). Как следует из материала исследования значительное влияние на развитие туберкулеза оказало наличие факторов риска (68,2%) которые привели к снижению иммунитета. В 1/2 случаев отмечен контакт с больным туберкулезом. Микробиологическое исследование, подтвердило диагноз в 87,5% случаев. Рентгенологическое исследование выявило обширные инфильтраты с распадом. Болезнь прогрессировала в 45,8% случаев, что привело к летальному исходу.

**Ключевые слова:** Казеозная пневмония, туберкулез, диагноз.

## RE-INFECȚIA EXOGENĂ CA FACTOR DE RISC MAJOR ASOCIAT CU RĂSPÂNDIREA TUBERCULOZEI REZISTENTE ÎN SPITALELE DE PROFIL DIN ȚARĂ

*Ecaterina Stratan*<sup>1</sup>, cercetător științific, *Elena Romancenco*<sup>1</sup>, cercetător științific; *Nicolae Moraru*<sup>1</sup>, dr.hab. în med., *Nadejda Turcan*<sup>1</sup>, cercetător științific, *Liliana Domete*<sup>1</sup>, ftiziopneumolog, *Sofia Alexandru*<sup>1</sup>, ftiziopneumolog; *Stefan Niemann*<sup>2</sup>, profesor, *Sabine Rush-Gerdes*<sup>2</sup>, profesor; *Viorel Soltan*<sup>3</sup>, dr. în med., *Andrei Moșneaga*<sup>3</sup>, medic, *Valeriu Crudu*<sup>3</sup>, dr. în med., conferențiar cercetător,

<sup>1</sup>Institutul de Ftiziopneumologie "Ch. Draganiuc",

<sup>2</sup>Centrul de Cercetare din Borstel, Germania,

<sup>3</sup>Centrul pentru Politici și Analize în Sănătate.

e-mail: [katrynstratan@yahoo.com](mailto:katrynstratan@yahoo.com)

### Actualitate

Diagnosticul tardiv al tuberculozei (TB), în special al TB multirezistente (TB MDR), perioada lungă de tratament și condițiile nesatisfăcătoare de control infecțios (CI) este o problemă majoră în mai multe spitale TB, deoarece poate contribui la transmisia (re-infecția) tuberculozei rezistente și dezvoltarea cazurilor de tuberculoză cu rezistență extinsă (TB XDR). Tot odată, amploarea și cauzele de transmitere nosocomială a TB sunt insuficient studiate, în special în țările în curs de dezvoltare, cu rate ridicate ale TB MDR. Infecțiozitatea pacientului TB, ca un factor de transmisie a *M.tuberculosis*, depinde de durata în care pacientul este infecțios și este în directă legătură cu diagnosticul tardiv al TB. Re-infecția exogenă, ca

o cauza a transmiterii TB rezistente, devine acum o amenințare majoră în spitalele de TB în mai multe țări cu povara înaltă a TB MDR, deoarece aceasta duce la o mai mare prevalență și mortalitate a pacienților în aceste țări [1-9].

Transmiterea infecției în spitale pare a fi o cauză majoră de eșec al tratamentului în zonele cu o incidentă înaltă a acestei boli. Această constatare subliniază importanța finalizării tratamentului complet pentru a preveni cazurile de recidive timpurii și excluderea pericolului infectării altor persoane. Mulți dintre pacienții re-infecțați au efectuat tratamentul în faza intensivă în spital, aflându-se împreună cu pacienți sensibili și rezistenți la medicamentele specifice. Pentru a reduce riscul de transmitere a TB în spitale, ar trebui implementate măsuri efective de control a infecției. OMS recomandă pentru țările cu povara înaltă a TB MDR implementarea tratamentului ambulatoriu, ca o măsură de reducere a transmiterii infecției, reducerii prevalenței TB rezistente și excluderii sau minimalizării apariției cazurilor de TB XDR [10, 11].

**Scopul studiului** - studierea cazurilor de re-infecție cu tulpini rezistente a pacienților cu tuberculoză sensibilă prin analiza genotipică a diversității ADN a tulpinilor *M.tuberculosis* (metoda fingerprinting), izolate la pacienții TB caz nou și recidive, aflați la tratament în 4 staționare TB din republică.

**Caracteristica contingentelor examinate în studiu.** Pentru studierea fenomenului de re-infecție a pacienților cu tulpini de *M.tuberculosis* rezistente în timpul tratamentului în staționar, au fost selectați 351 de pacienți, dintre care: 263 (74,9%) bărbați și 88 (25,1%) femei în vârstă de la 1 până la 75 de ani. Majoritatea pacienților au fost în vârstă de la 25-54 de ani – 76,4%. Pacienții cu TB caz nou au constituit 57,5%, pacienții cu recidivă a procesului specific au fost 20,8%, pacienți cu tratament după eșec – 11,1% și pacienții care au reluat tratamentul după întrerupere (abandon) – 10,5%. Cu TB sensibilă la preparatele de linia 1 au fost incluși 219 (62,4%), cu TB MDR – 113 (32,2%) și TB polirezistență – 19 (5,4%) pacienți.

**Metode microbiologice utilizate în studiu.** Pentru examinarea microbiologică a bolnavilor luați în studiu au fost utilizate metode microbiologice de rutină și metode molecular genetice rapide pentru diagnosticul TB și testarea sensibilității. Pentru studierea genotipurilor de micobacterii au fost utilizate metode de genotipare: IS6110 RFLP (restriction fragment length polymorphism), MIRU (Mycobacterial Interspersed Repetitive Units), VNTR (Variable Number of Tandem Repeats) și Spoligotyping (tipizarea locusului oligonucleotidelor).

## Rezultate

Experții în domeniu au considerat mult timp că marea majoritate a cazurilor TB sunt consecință a reactivării endogene a unei infecții dobândite anterior. Tehnicile moleculare genetice dezvoltate pe parcursul ultimului deceniu și metodele epidemiologice convenționale au fost folosite sinergic pentru studierea transmiterii și patogenezei *M. tuberculosis*. Odată cu implementarea tehnicilor biologiei moleculare și metodelor epidemiologice bazate pe aceste tehnici, au avansat și studiile științifice în domeniul evaluării factorilor de risc care potențează transmiterea și reinfectarea exogenă cu *M. tuberculosis*, factorilor ce țin de persoana care a fost în contact și pacientul TB. În plus, abordările epidemiologiei moleculare au permis oamenilor de știință să evalueze impactul transmiterii *M. tuberculosis* rezistente la medicamente, au fost identificate tulpinile cu o răspândire largă pe glob. În viitorul apropiat, intersecția dintre epidemiologia moleculară, genetica populației bacteriene, imunologie, precum și alte discipline vor favoriza înțelegerea noastră despre transmiterea tuberculozei, contribuind la elaborarea unor medicamente eficiente și un vaccin împotriva acestui agent patogen uman, destul de periculos până la etapa actuală [13 -14].

În mod tradițional, este considerat că infecția cu *M. tuberculosis* este cauzată de o singură tulpină, iar recidivele au fost considerate a fi cauza reactivării cu tulpina care a cauzat primul episod. Infecția cu mai multe tulpini *M. tuberculosis* la un singur pacient înainte, în timpul sau după tratament a fost rareori luată în considerare. Dezvoltarea metodologiilor moleculare genetice de studiere a ADN-ului (fingerprinting) a făcut posibilă diferențierea tulpinilor de *M. tuberculosis* și documentarea fenomenului de re-infectarea cu tulpini *M. tuberculosis* genetic diferite la pacienții cu recidive din diferite regiuni ale globului cu incidență înaltă sau joasă a TB [15, 16,17].

Pacienții luați în studiu au fost divizați în 2 grupe. **Prima grupă** (de bază) a constituit-o pacienții cu TB caz nou sau recidive, re-tratamente după eșec sau abandon, la care la începutul internării și inițierii tratamentului specific au fost izolate tulpini *M. tuberculosis* **sensibile** la minimum Isoniazidă (INH) și Rifampicină (RMP), iar după 2-3-5 luni de tratament, la examinarea periodică prin metode microbiologice au fost izolate tulpini *M. tuberculosis* **rezistente** la minimum INH și RMP. Acești pacienți au fost selectați, cu o probabilitate mare, că puteau fi re-infectați cu o tulpină rezistentă aflându-se în condiții de staționar.

**A doua grupă** (control) de pacienți, de la care au fost colectate tulpini de *M. tuberculosis*, au constituit pacienții din cadrul proiectului European FP7 - "Stu-

diu clinic al tuberculozei rezistente la medicamente în Europa". În acest studiu pacienții cu TB sensibilă și TB rezistentă au fost înrolați randomizat.

În studiu au fost incluși numai pacienți cu TB pulmonară. Mai mult de jumătate din pacienți erau cu TB caz nou (202), cu microscopia sputei pozitivă - 147 (72,4%). Cu recidivă a procesului specific au fost incluși în studiu 73, cu microscopia sputei pozitivă - 47(74,6%). Dintre pacienți incluși în tratament după eșec (39) sau abandon (37) au fost cu microscopia sputei pozitivă majoritatea - 72,4%. Toți pacienții luați în studiu au fost examinați în dinamică după 2-3-4-5-6 luni de tratament. Durata medie dintre prima tulpină *M. tuberculosis* izolată și cea de a 2-a, pentru mai mult de jumătate din pacienți a constituit 2-3 luni.

Din prima grupă de pacienții (101) au fost colectate 202 tulpini pare (prima sensibilă și a doua MDR), care au fost studiate prin diferite metode de genotipare. Din a doua grupă de pacienți (250), la 106 din ei s-a izolat a 2-a sau următoarele tulpini, dintre care au fost incluse pentru studierea genotipică 37 tulpini, colectate de la 30 de pacienți. Prin diferite metode de genotipare au fost studiate în total 239 tulpini, dintre care prin metoda IS6110 RFLP - 196, prin spoligotipare 200 și MIRU- VNTR - 191 tulpini *M. tuberculosis*.

Pentru evaluarea fenomenului de transmisie nosocomială au fost studiate rezultatele a 196 de tulpini pare, recoltate de la 98 de pacienți cu tuberculoză. Dintre acestea 182 tulpini *M. tuberculosis* au fost izolate de la pacienții din prima grupă și 14 tulpini de la pacienții din grupa a doua. La toți acești pacienți prima probă a fost izolată din sputa recoltată la internare în staționar. A 2-a probă a fost izolată din sputa recoltată după 2-3 (sau mai multe) luni de tratament, când pacientul era examinat pentru evaluarea eficacității tratamentului în faza intensivă și trecerea la faza de tratament ambulatoriu.

Rezultatele analizei polimorfismului lungimii fragmentelor de restricție (RFLP) a tulpinilor *M. tuberculosis* izolate de la pacienții TB la inițierea tratamentului și după o perioadă de 2-3 și mai multe luni, sunt prezente în diagrama 1.

Din rezultatele obținute prin metoda DNA fingerprinting (RFLP), s-a constatat, că din 91 de pacienți cu TB pulmonară incluși în studiul dat (grupa 1), la 62 din ei s-a depistat alt genotip a *M. tuberculosis* diferit de primul, ceea ce confirmă fenomenul de transmisie nosocomială (re-infecție). Dintre 30 de pacienți din grupa a doua (studiu randomizat), 14 tulpini pare au fost studiate prin metoda fingerprinting. Dintre acestea s-a constatat re-infecție cu o altă tulpină în 42,9% cazuri.

Rezultatele obținute confirmă fenomenul de transmisie intra-spitalicească a tulpinilor rezistente

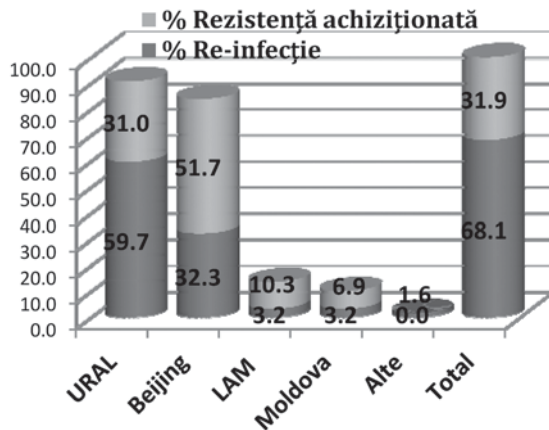


Diagrama 1. Rezultatele analizei RFLP (fingerprinting)

de *M.tuberculosis*. Atât în grupa 1, unde pacienții au fost selectați, dar și în grupa 2, unde studiul a fost randomizat, re-infecția cu alte tulpini este prezentă. Este un fenomen alarmant pentru PNCT, deoarece la etapa actuală în republică tratamentul TB în faza intensivă se face preponderent în staționare.

Un criteriu epidemiologic important este identificarea tulpinilor MDR cu un potențial de răspândire extrem de rapid. Identificarea tulpinilor cu un grad și viteză de transmitere (răspândire) majoră, permite elaborarea unor măsuri suplimentare, care urmează să fie îndreptate împotriva răspândirii acestor tulpini. Au fost analizate rezultatele studierii a 134 tulpini *M.tuberculosis* prin metodele molecular genetice IS6110 RFLP și MIRU- VNTR. S-a demonstrat că genotipul cu cel mai mare grad și viteză de răspândire și care a fost cel mai predispus de a transmite infecția printre pacienții examinați în acest studiu este genotipul URAL.

Printre pacienții la care s-a constatat fenomenul de re-infecție genotipul Ural a fost prezent în 47,8% cazuri și fenotipul Beijing la 20,9% pacienți.

În studiul dat a fost determinat genotipul la 200 tulpini *M.tuberculosis*. Conform datelor din diagrama 2, au fost identificate 7 genotipuri de *M.tuberculosis*. Cel mai frecvent întâlnit a fost genotipul Beijing - 72 tulpini (35,1%), după care la fel de frecvent s-a depistat genotipul Ural 66 tulpini (34,3%). În acest studiu a fost depistat un genotip nou, care până în prezent nu este înregistrat în registrul de date SPO caracteristic probabil pentru R.Moldova. Acest genotip nou a fost denumit „Moldova\_H37Rv\_like”.

### Discuții

Incidența TB, inclusiv TB MDR, s-a majorat dramatic în R.Moldova, fenomen care este prezent și în alte republici din fosta Uniune Sovietică, în urma prăbușirii sistemului centralizat în domeniul sănătății publice. În a. 2005 incidența TB a atins valori foarte ridicate, 133/100 000 populație. Cauzele epidemiei

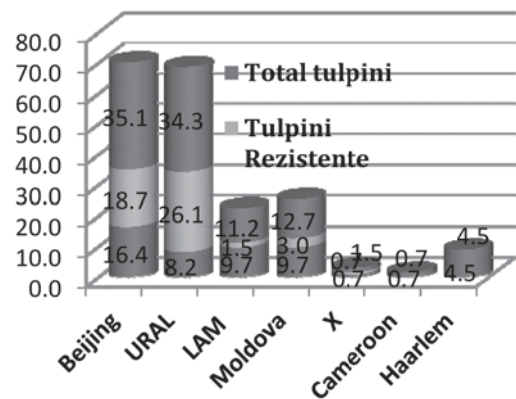


Diagrama 2. Genotipurile *M.tuberculosis* identificate

TB pe parcursul ultimilor 20 de ani sunt diferite, dar cu cel mai mare impact sunt criza socio-economică și migrația masivă a populației.

Studiul de supraveghere a rezistenței la medicamente pe plan național efectuat în 2011, a demonstrat că prevalența TB MDR a continuat să crească pe parcursul ultimilor 5 ani. TB MDR printre cazurile noi a fost constatată în 26,0% și printre cazurile cu re-tratamente a fost de 63,9%. Rata mortalității printre pacienții cu TB MDR a fost de 3 ori mai mare decât printre cei cu TB sensibilă la medicamente.

Nivelul ridicat de rezistență printre cazurile de re-tratamente, în special cazurile de eșec al tratamentului, sugerează despre posibilitatea transmiterii unor tulpini de MDR printre pacienții aflați la tratament în spitalele de profil din țară. Alți factori care indică la o eventuală re-infecție cu tulpini *M.tuberculosis* rezistente în condiții de tratament în staționar, sunt pacienții care încep tratamentul în staționar cu TB sensibilă la toate preparatele de primă linie și care în timp scurt (2-3 luni) de tratament devin TB MDR, sau și mai demonstrativ – apare rezistența la toate preparatele specifice de primă linie. Ancheta epidemiologică a acestor pacienți nu indică la un contact posibil cu un pacient de TB MDR înainte de spital, iar aderența la tratament fiind satisfăcătoare. Alte criterii în plus, care de asemenea indică la o posibilitate sporită de transmitere a infecției în rândul pacienților în timpul tratamentului în staționar, sunt lipsa măsurilor adecvate de control al infecției în spitale și termeni lungi de spitalizare.

Experiența internațională ne demonstrează că aceasta este o problemă specifică țărilor cu economie în tranziție deoarece predomină un număr mare de TB MDR în spitale, fiind un rezultat și al deficiențelor în managementul cazurilor de TB MDR și lipsa experienței. Însă, cu regret, în majoritatea spitalelor TB (atât din țară cât și în țările din regiune) amploarea și pricinile transmisiei nosocomiale a TB nu este studiată suficient, astfel nu sunt disponibile nici beneficiile unui control adecvat și eficient al infecției.

Scopul de bază al acestui studiu a fost evaluarea fenomenului de transmisie intra-spitalicească a TB MDR prin analiza genotipică a diversității ADN a tulpinilor *M.tuberculosis* (metoda fingerprinting), izolate la pacienții cu tuberculoză, aflați la tratament în a 4-a staționare specializate în tratamentul tuberculozei din Moldova. Rezultatele obținute au demonstrat că printre pacienții din staționările de tuberculoză din republică fenomenul de re-infecție, în cazul dat cu TB MDR, se întâlnește destul de des. Fenomenul transmiterii nosocomiale este prezent în toate staționările de tuberculoză din republică. Re-infecția (transmisia) intra-spitalicească a infecției tuberculoase printre pacienții caz nou sensibili la preparatele antituberculoase, care au fost în contact cu pacienți TB MDR s-a constatat la 68% din grupa de bază și 43% din studiu randomizat.

Cauzele care au influențat (și continuă să influențeze) la majorarea bruscă a prevalenței TB MDR în republică de asemenea pot fi enumerate un șir, dar dintre acestea cel mai mare impact îl au tratamentul preponderent în condiții de staționar, termeni lungi de spitalizare și lipsa măsurilor adecvate de control al infecției în majoritatea spitalelor de profil. În astfel de condiții de tratament spitalicesc și în situația cu o prevalență foarte mare de TB MDR printre cazurile noi din ultimii ani (fiecare al patrulea pacient spitalizat este cu TBMDR), riscul de re-infecție a pacienților cu alte tulpini mai rezistente poate avea proporții mari și deveni necontrolat.

Fenomenul de transmitere a infecției în timpul tratamentului spitalicesc a existat, probabil, permanent în staționările din republică. Dar nu era elucidat, deoarece nu existau metodele molecular-genetice contemporane, dar și nu prezenta pericolul care există astăzi. De ce totuși astăzi acest fenomen a devenit un pericol de sănătate publică, care duce la eșecurile PNCT din ultimii ani. Factorii care influențează (catalizează) acest fenomen sunt descriși mai detaliat în raportul studiului operațional "Studierea fenomenului de transmitere nosocomială a TB MDR prin analiza genotipică a diversității ADN a tulpinilor *M.tuberculosis*", care a fost finalizat și printat în 2012 de către Unitatea de Coordonare, Implementare și Monitorizare a Proiectului de Restructurare a Sistemului Sănătății.

Studiul a arătat de asemenea, că genotipurile Beijing și Ural prevalează printre pacienții luați în studiu, cel mai frecvent fiind prezente printre pacienții TB MDR.

O revizuire a celor mai frecvenți factori ce contribuie la transmiterea *M.tuberculosis* în instituțiile medicale la nivel periferic și central, demonstrează că situația poate fi ameliorată prin măsuri de con-

trol simple și în multe cazuri necostisitoare. Multe din măsurile de control al infecției care pot avea un impact esențial asupra reducerii transmiterii infecției (e.g. diagnostic precoce și izolarea pacienților cu TB) pot fi implementate cu resurse financiare suplimentare minime.

Riscul contractării TB de către pacienți și personalul medical poate fi semnificativ redus dacă conducerea, autoritățile medicale și însăși lucrătorii medicali vor implementa măsuri de control al infecției, acestea având un caracter prioritar și permanent. Personalul medical reprezintă o resursă valoroasă și greu de găsit și profesionalismul lor nu poate fi ușor de înlocuit. Măsurile de precauție necesare pentru protejarea lucrătorilor medicali în diferite unități necesită un nivel diferit de finanțare și de asemenea un volum de activități care diferă de la un teritoriu la altul, sau de la o structură medicală la alta.

### Concluzii

1. Fenomenul de transmisie intra-spitalicească a infecției TB în spitalele și staționările TB din republică este un proces constat, cu un impact extrem de nefavorabil pentru pacienții TB, sănătatea publică din republică și PNCT.

2. Cele mai răspândite genotipurile printre pacienții înrolați în studiu au fost genotipurile Beijing și Ural, ultimul fiind constat ca cel mai periculos din punct de vedere a transmiterii infecției, în special TB MDR.

3. Rata mare de depistare a genotipurilor Ural și Beijing concludă la necesitatea evaluării rolului migrațiilor în epidemiologia TB din țară.

4. Tratamentul ambulatoriu este necesar de implementat pe larg pentru majoritatea pacienților, inclusiv pacienților cu TB MDR.

5. Utilizarea la nivel național a metodelor rapide de diagnostic, va reduce termenii de depistare a TB MDR cu inițierea promptă a tratamentului.

### Bibliografie

1. Counsell SR, Tan JS, Dittus RS. *Unsuspected pulmonary tuberculosis in a community teaching hospital*. Arch Intern Med 1989; 149: 1274-1278.
2. Pearson ML, Jereb JA, Frieden TR, Crawford JT. *Nosocomial transmission of multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis: a risk to patients and health care workers*. Ann Intern Med 1992; 117: 191-196.
3. Mathur P, Sacks L, Auten G, Sall R, Levy C, Gordin F. *Delayed diagnosis of pulmonary tuberculosis in city hospitals*. Arch Intern Med 1994; 154: 306-310.
4. Moran GJ, McCabe F, Morgan MT, Talan DA. *Delayed recognition and infection control for tuberculosis patients in the emergency department*. Ann Emerg Med 1995; 26: 290-295.

5. Liam CK, Tang BG. *Delay in the diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis in patients attending a university teaching hospital.* Int J Tuberc Lung Dis 1997; 1: 326-332.

6. L'Ecuyer PB, Woeltje KF, Seiler SM, Fraser VJ. *Management and outcome of tuberculosis in two St. Louis hospitals, 1988 to 1994.* Infect Control Hosp Epidemiol 1998; 19: 836-841.

7. Venkatarama KR, Iademarco EP, Fraser VJ, Kollef MH. *Delays in the suspicion and treatment of tuberculosis among hospitalized patients.* Ann Intern Med 1999; 130: 404-411.

8. Christina Greenaway, Dick Menzies, Anne Fanning, Raj Grewal, Lilian Yuan. *Delay in Diagnosis among Hospitalized Patients with Active Tuberculosis - Predictors and Outcomes.* Amer. J. Respir. Crit. Care Med., Volume 165, No 7, April 2002, 927-933.

9. Brito, R.C.; Mello, F.C.Q.; Andrade, M.K.; Oliveira, H.; Costa, W.; Matos, H.J.; Lourenço, M.C.; Rolla, V.C.; Fonseca, L.; Ruffino Netto, A.; Kritski, A.L. *Drug-resistant tuberculosis in six hospitals in Rio de Janeiro, Brazil.* IUATLD, Volume 14, Number 1, January 2010, pp. 24-33(10).

10. Jason R. Andrews, Neel R. Gandhi. *Exogenous Reinfection as a Cause of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in Rural South Africa.* The Journal of Infectious Diseases, Publication Date: October 10, 2008.

11. Nodieva A et al. *Risk of infection with different M.tuberculosis strains for retreatment cases in Latvia.* 39th IUATLD Conference on Lung Health, abstract PC-81701-19, Paris, 2008.

12. Stefan Niemann, Roland Diel, George Khechinashvili, Medea Gegia, Nino Mdivani and Yi-Wei Tang. *Mycobacterium tuberculosis Beijing Lineage Favors the Spread of Multidrug-Resistant Tuberculosis in the Republic of Georgia.* Journal of clinical microbiology, Oct. 2010, p. 3544-3550 Vol. 48, No. 10. 0095-1137/10/\$12.00 doi:10.1128/JCM.00715-10.

13. E. Nava-Aguilera, N. Andersson, E. Harris, S. Mitchell, C. Hamel, B. Shea. *Risk factors associated with recent transmission of tuberculosis: systematic review and meta-analysis.* INT J TUBERC LUNG DIS 13(1):17-26, 2009.

14. Kathryn De Riemer, Charles L. *Delay Tuberculosis Transmission Based on Molecular Epidemiologic Research. Seminars in respiratory and critical care medicine.* V. 25, no. 3, 2004.

15. Niemann S, Richter E, Rusch-Gerdes S, Schlaak M, Greinert U. *Double infection with a resistant and a MDR strain of M. tuberculosis.* Emerg Infect Dis 2000;6:548-551.

16. Robin M. Warren, Thomas C. Victor, Elizabeth M. Streicher, Madalene Richardson, Nulda Beyers. *Patients with Active Tuberculosis often have Different Strains in the Same Sputum Specimen.* American journal of respiratory and critical care medicine vol 169 2004.

17. Annelies van Rie, Thomas C. Victor, Madalene Richardson, Rabia Johnson, Gian D. van der Spuy, Emma

J. Murray, Nulda Beyers, Nico C. Gey van Pittius, Paul D. van Helden, and Robin M. Warren. *Re-infection and Mixed Infection Cause Changing M.tuberculosis Drug-Resistance Patterns.* American J. of Respiratory and Critical Care Medicine. V. 172, 2005.

### Rezumat

Tratamentul de lungă durată în condiții neadecvate de control al infecției este un factor de risc major asociat cu răspândirea tuberculozei rezistente în spitalele de profil din țară. Scopul de bază a acestui studiu a fost evaluarea fenomenului de transmisie intraspitalicească a TB MDR prin analiza genotipică a diversității ADN a tulpinilor *M.tuberculosis* (metoda fingerprinting). În studiu au fost examinați 351 pacienți de tuberculoză aflați la tratament în 4 spitale de profil din Moldova. Rezultatele obținute au demonstrat că fenomenul transmiterii nosocomiale este prezent în toate staționarele de tuberculoză din republică. Re-infecția (transmisia) intra-spitalicească cu TB MDR printre pacienții, care au fost în tratament spitalicesc s-a constatat în 68% din cazurile evaluate în acest studiu.

**Cuvinte cheie:** - *Mycobacterium tuberculosis*, tuberculoză, re-infecție, transmitere nosocomială, analiză genotipică.

### Summary

Long-term of treatment and inadequate infection control is a major risk factor associated with the spread of resistant tuberculosis in the specialized hospitals in the country. The main goal of this study was to evaluate the phenomenon of transmission of MDR TB hospital by genotypic analysis of DNA diversity of *M. tuberculosis* strains (fingerprinting method). The study examined 351 patients with tuberculosis under treatment in a 4-profile hospital in Moldova. The results obtained showed that nosocomial transmission phenomenon is present in all hospitals listed for tuberculosis in the country. Re-infection (transmission) in hospital of MDR TB among patients who were in hospital treatment was found in 68% of patients examined in this study.

**Key words** - *Mycobacterium tuberculosis*, tuberculosis, re-infection, nosocomial transmission, genotypic analysis.

### Резюме

Длительное стационарное лечение и неудовлетворительные условия инфекционного контроля в больницах, является одним из основных факторов риска, связанных с распространением устойчивого туберкулеза в больницах республики. Основная цель данного исследования заключалась в оценке феномена внутрибольничной передачи МЛУ ТБ, используя метод генотипирования ДНК штаммов *M.tuberculosis* (метод fingerprinting). Для этого были обследованы 351 больных туберкулезом которые находились на лечение в 4 ТБ больницах Молдовы. Полученные результаты показали, что внутрибольничная передачи туберкулеза присутствует во всех перечисленных больницах республики. Ре-инфекции (инфицирование) в больнице

с МЛУ-ТБ среди пациентов, которые находились на лечение, было найдено в 68% случаев среди обследованных пациентов.

**Ключевые слова:** Микобактерия туберкулеза, туберкулез, ре-инфекция, внутрибольничная инфекция, генотипический анализ.

## PLEUREZIA EXSUDATIVĂ TUBERCULOASĂ: INFORMAȚII DIAGNOSTICE MODERNE ȘI EFICACITATEA TRATAMENTULUI LIMFOLOGIC NOU

*Valeriu Djugostran*<sup>1</sup>, dr.hab. în med., conf. cerc., *Vasile Antipa*<sup>1</sup>, dr.în med., conf. cerc., *Olga Calenda*<sup>1</sup>, *Loreta Zlepca*<sup>1</sup>, *Irina Levenco*<sup>1</sup>, *Cezara Conovali*<sup>1</sup>, *Svetlana Garaev*<sup>2</sup>, dr.în biol., *Galina Redcozubov*<sup>2</sup>, *Galina Postolatii*<sup>2</sup>, *Igor Casian*<sup>3</sup>, dr.în med., *Ana Casian*<sup>3</sup>, dr. în med.

<sup>1</sup>Institutul Ftiziopneumologie "Ch.Draganiuc";

<sup>2</sup>Institutul Fiziologie și Sanocreatologie AȘ RM,

<sup>3</sup>USMF "Nicolae Testemițanu", Chișinău  
e-mail: val\_djug@yahoo.com

Tuberculoza la etapa actuală este caracterizată prin creșterea incidenței, sporirea frecvenței formelor multidrogrezistente, a cazurilor de progresare și a mortalității. Circumstanțele menționate cauzează sporirea incidenței PPET. Ponderea lor la maturi variază între 3-11%, iar din toate pleureziile exsudative constituie de la 14% (în țările dezvoltate) până la 30-85% - în țările cu situație social-economică precară. Tuberculoza pleurală este și cea mai frecventă manifestare extrapulmonară a tuberculozei. Actualmente în lume și în Republica Moldova crește frecvența asociației tuberculozei cu HIV/SIDA și datorită acestui fapt patologia dată devine mai periculoasă, mai des întâlnită și mai severă, alcătuind 60% din toate cazurile de tuberculoză extrapulmonară, iar coexistența PPET cu tuberculoza pulmonară variază la acest contingent între 34 și 50%.

**Obiectivul și sarcinile.** Optimizarea diagnosticului etiologic și a tratamentului pleureziilor exsudative în baza elucidării particularităților spectrofotometrice, cromatografice ale efuziilor patologice și crearea tehnologiei curative noi științific argumentate.

**Desingul studiului:** prospectiv, monocentric, controlat, descriptiv/intervențional (model de interven-

ție: tratament paralel în loturi). Mascarea: personalul laboratoarelor n-a fost informat despre tratamentele aplicate. Scopuri prioritare: perfecționarea tratamentului și studierea unor momente de patogenie.

**Clasificarea scopului final:** determinarea eficienței și a siguranței tratamentului bolnavilor de PPET, administrând complexul curativ propus bazat pe metodele limfologiei curative. În loturi au fost bolnavi de ambele sexe în vârstă de peste 18 ani.

**Criteriile de includere:** acord informat (semnătura); etiologia pleureziei era confirmată cu ajutorul adenosin desaminasei, ori alte probe specifice; au predominat cazuri noi și care anterior n-au fost tratați cu corticoizi; nu erau incluse femei gravide, ori în perioada de alăptare.

**Criteriile de excludere:** pacienții seropozitivi la HIV/SIDA; refuzul de a fi investigați, or de a se efectua proceduri tematic; meningita tuberculoasă; contraindicații sau riscuri legate de administrarea corticosteroizilor (diabeta zaharată, hipertensiunea arterială, ulcerul gastric, bolile psihice etc.) și imposibilitatea tratamentului cu doze standard a preparatelor antituberculoase.

**Material și metode.** În total cercetării au fost supuși 276 de persoane, dintre care 206 – bolnavi de pleurezie exsudativă (88 – de pleurezie nontuberculoasă). Pentru determinarea normelor regionale au fost cercetați 70 persoane sănătoase la 36 din care a fost determinată concentrația „moleculelor cu masa moleculară medie”, iar la 34 – fondul de acizi aminici în serul sanguin.

### **Metodele paraclinice de investigare specială:**

- aprecierea expresivității intoxicației prin determinarea concentrației și a caracteristicilor spectrofotometrice a substanțelor cu masa moleculară medie în revărsatul pleural și în sânge, după M.Я.Малахова, 1993 [10,11] (în varianta modificată de Casian I. și coaut., 2002) [1];

- examinarea cromatografică comparativă a componenței acizilor aminici în serul sanguin și în efuziile pleurale în PPET; examenul cromatografic (farmacocinetic) a lichidului pleural în PPET cu determinarea comparativă a concentrațiilor chimiopreparatelor în acest lichid în cadrul diferitor variante a administrării lor (oral, parenteral, ori endolimfatic);

- indexul hematologic de intoxicare Васильев B.C. și coautorii.

**Metodele de tratament.** În tratamentul bolnavilor de PPET din lotul de bază a fost administrat complexul metodelor limfologice alcătuit din:

a) corticoterapia endolimfatică regională indirectă (doza de corticoizi administrată în LB era substanțial