



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”
Centrul pentru Politici și Analize în Sănătate

**CONTROLUL TUBERCULOZEI LA NIVELUL ASISTENȚEI MEDICALE
PRIMARE**

GHID

Elaborat în cadrul proiectului „Fortificarea controlului tuberculozei în Moldova”, finanțat de către Fondul Global de combatere a SIDA, Tuberculozei și Malariei.

Chișinău, 2015

**Aprobat la ședința Consiliului de Experți al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova
din 15.01.2015, proces verbal nr. 1**

**Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 428 din 02.06.2015
Cu privire la aprobarea Ghidului „Controlul tuberculozei la nivelul asistenței medicale primare”**



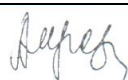
Elaborat de colectivul de autori:

Valentina Vilc	asistent universitar, catedra Pneumoftiziologie USMF „Nicolae Testemițanu”; MSP
Sofia Alexandru	vice-director, Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”
Valeriu Crudu	șef Laborator Microbiologia și Morfologia Tuberculozei, Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”; doctor în medicină, conferențiar universitar
Rodica Ignat	asistent universitar, catedra Medicina de Familie USMF „Nicolae Testemițanu”

Recenzenți oficiali:

Iavorschi Constantin	dr. hab. în med., prof. universitar
Bivol Grigore	dr. în. med., prof. universitar

Ghidul a fost discutat, aprobat și contrasemnat

Denumirea instituției	Persoana responsabilă - semnătura
Comisia de specialitate a MS in ftiziopneumologie	
Comisia științifico-metodică de profil „Boli interne”	
Consiliul de Experți al Ministerului Sănătății	

Ghidul „Controlul tuberculozei la nivelul asistenței medicale primare” este destinat pentru medicii de familie, asistenții medicali, rezidenți și pentru alți specialiști care se ocupă de problemele tuberculozei. Acest ghid va servi drept referință în activitatea lucrătorilor asistenței medicale primare, ce ține de prestarea serviciilor în controlul tuberculozei. Ghidul include informații referitoare la epidemiologia tuberculozei, diagnosticul și tratamentul maladiei, precum și măsurile de profilaxie. O atenție deosebită a fost acordată descrierii activităților-cheie ale lucrătorilor asistenței medicale primare în prestarea serviciilor ce vizează controlul infecției și anume depistarea pacienților cu simptome caracteristice tuberculozei, precum administrarea tratamentului sub directă observare în perioada de ambulator.

Suntem conștienți că lucrarea de față nu poate cuprinde pe deplin nici intențiile autorilor și nici nu răspunde exhaustiv la exigențele cititorilor. Am considerat, totuși, că apariția sa este mai importantă decât eventualele imperfecțiuni pe care le cuprinde. De aceea, vom fi îndatorați celor care vor contribui prin sugestii la îmbunătățirea unei viitoare ediții.

Lucrarea a fost editată cu suportul financiar al Fondului Global de combatere a SIDA, Tuberculozei și Malariei în cadrul proiectului „Fortificarea controlului tuberculozei în Moldova”.

CUPRINS:

Definiții	
Abrevieri	
Introducere	
EPIDEMIOLOGIA TUBERCULOZEI	
Epidemiologia tuberculozei în lume	
Epidemiologia tuberculozei în Republica Moldova	
ASISTENȚA MEDICALĂ PRIMARĂ ÎN CONTROLUL TUBERCULOZEI	
Rolul lucrătorilor Asistenței Medicale Primare în controlul tuberculozei	
Atribuțiile lucrătorilor AMP în controlul tuberculozei	
ETIOLOGIA ȘI PATOGENIA TUBERCULOZEI	
Etiologia tuberculozei	
Patogenia tuberculozei	
DIAGNOSTICUL INFECȚIEI TUBERCULOASE LATENTE	
Testul tuberculinic	
Noi abordări în diagnosticul infecției tuberculoase latente	
DEPISTAREA ȘI DIAGNOSTICUL TUBERCULOZEI	
Depistarea tuberculozei	
Diagnosticul microbiologic	
Examenul radiologic pulmonar	
Investigațiile clinice de laborator	
CLASIFICAREA CLINICĂ A TUBERCULOZEI	
MEDICAMENTELE ANTITUBERCULOASE	
TRATAMENTUL TUBERCULOZEI	
Tratamentul tuberculozei clasice sensibile la preparatele antituberculoase	
Managementul cazului de TB drog-rezistentă	
ÎNGRIJIRELE CENTRATE PE PACIENT, SUPTOR SOCIAL ȘI COMPLIANȚA LA TRATAMENT	
Suport social	
Complianța la tratament	
Instruirea pacientului	
TUBERCULOZA LA COPIL	
TUBERCULOZA ÎN SITUAȚII SPECIALE	
Co-infecția TB/HIV	
TB la femeile gravide și cele care alăptează	
PROFILAXIA TUBERCULOZEI	
Profilaxia nespecifică TB	
Profilaxia specifică TB	
CONTROLUL INFECȚIEI TB	
Activitățile manageriale	
Controlul administrativ	
Controlul ingineresc	
Protecția respiratorie personală	
REFERINȚE	
ANEXE	
Anexa 1. Algoritm de examinare microbiologică cu scop de diagnostic a pacienților cu simptome clinice caracteristice tuberculozei	
Anexa 2. Monitorizarea microbiologică a tratamentului TB sensibil	
Anexa 3. Monitorizarea microbiologică a tratamentului TB MDR/XDR	
Anexa 4. Dozele medicamentelor antituberculoase perorale pentru adulți ajustate după masa corporală	

Anexa 5. Dozele medicamentelor antituberculoase injectabile pentru adulți ajustate după masa corporală	
Anexa 6. Interacțiunea preparatelor antituberculoase cu alte preparate medicamentoase	
Anexa 7. Reacțiile adverse la preparatele antituberculoase și acțiunile întreprinse în cazul declanșării lor	
Anexa 8. Managementul reacțiilor adverse ale preparatelor utilizate în tratamentul TB DR	
Anexa 9. Fișa-comunicare despre reacțiile adverse ale medicamentelor și altor produse farmaceutice (Anexa 2, la ordinul MSPS, nr. 20 din 12.01.2006)	

DEFINIȚII

Caz nou - pacientul care nu a primit tratament antituberculos sau care a primit preparate antituberculoase mai puțin de o lună.

Caz prezumtiv de tuberculoză - persoana care prezintă simptome sau semne sugestive pentru tuberculoză.

Caz prezumtiv de tuberculoză RR/MDR – pacienții pot fi înregistrați și pot începe tratamentul cu preparate antituberculoase de linia a doua, în baza riscului semnificativ de rezistență la medicamente și înainte de confirmarea rezistenței de către laborator sau în baza unui rezultat molecular rapid.

Caz de tuberculoză confirmat bacteriologic – cazul la care un rezultat al specimenului biologic este pozitiv prin microscopia frotiului, metoda culturală sau prin metode rapide de diagnostic aprobate de OMS (cum ar fi Xpert MTB/RIF). Toate aceste cazuri vor fi notificate, indiferent dacă a fost sau nu inițiat tratamentul antituberculos.

Caz de tuberculoză diagnosticat clinic - cazul care nu are confirmare bacteriologică, dar la care medicul ftiziopneumolog are suficiente date clinice și paraclinice, pentru a stabili diagnosticul de tuberculoză și a prescrie pacientului un curs complet de tratament antituberculos. Se vor include cazurile diagnosticate prin examenul radiologic și histologic, inclusiv cazurile extrapulmonare fără confirmare de laborator.

Complexul *Mycobacterium tuberculosis* se referă la un grup legat genetic a speciilor *Mycobacterium*, care pot cauza tuberculoza la oameni sau alte organisme. Acesta include: *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis* și *tulpina Bacillus Calmette-Guerin*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium canettii*, *Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium pinnipedii*, *Mycobacterium mungi*.

Hemoptizie - expectorarea sîngelui odată cu tusea (se referă, în general, la sînge roșu eliminat prin tuse forțată).

Incidență - Numărul cazurilor noi de maladie apărute într-o populație definită, pe parcursul unei perioade specificate de timp (de regulă, un an).

Infecție HIV - Infecție cauzată de virusul imunodeficienței umane. Virusul este transmis prin contact sexual, sînge și produse din sînge, precum și transplacentar sau perinatal de la mamă la făt, cauzînd imunodeficiența severă, ce se complică cu infecții oportuniste, care deseori sunt cauza nemijlocită a decesului.

Infecția tuberculoasă latentă este definită ca o stare de răspuns imun persistent la stimularea cu antigenii *Mycobacterium tuberculosis*, fără dovezi de TB activă manifestată clinic.

Monitorizare - măsură de observație strictă sau control de rutină.

Pierdut din supraveghere - pacientul care a întrerupt administrarea tratamentului antituberculos pentru două luni consecutive sau mai mult din durata tratamentului.

Tuberculoza – boală infecțioasă cauzată de complexul *M. tuberculosis*, transmisă pe cale aeriană, mai rar digestivă și în cazuri extrem de rare transmisă congenital, care poate afecta toate organele corpului, dar în primul rînd plămîni.

Tuberculoza extrapulmonară – caz de tuberculoză confirmat bacteriologic sau diagnosticat clinic cu leziuni în organe cum ar fi: pleura, ganglioni limfatici, abdomen, tractul genito-urinar, pielea, sistemul osteo-articular, sistemul nervos, etc.

Tuberculoza pulmonară – caz de tuberculoză confirmat bacteriologic sau diagnosticat clinic cu leziuni ale parenchimului pulmonar, arborelui traheo-bronșic sau laringelui. În corcondanță cu definițiile OMS, cazul cu două sau mai multe localizări, dintre care cel puțin una este pulmonară, va fi notificat cu tuberculoză pulmonară, iar celelalte localizări vor fi indicate ca localizări secundare.

TB monorezistentă - rezistență la un singur medicament antituberculos de linia întâi.

TB polirezistentă - rezistență la două sau mai multe medicamente antituberculoase de linia întâi (cu excepția Isoniazidei și Rifampicinei în combinație).

Tuberculoza cu rezistență la Rifampicină - rezistență la Rifampicină determinată prin metodele fenotipice sau genotipice cu sau fără rezistență la alte medicamente antituberculoase. Include orice tip de rezistență la Rifampicină: mono-, poli-, MDR sau XDR TB.

Tuberculoza multi-drog-rezistentă - rezistență la Isoniazidă și Rifampicină în combinație, însoțită sau nu de rezistență la alte medicamente.

Tuberculoza drog-rezistentă exsinsă - rezistența la oricare dintre fluorochinolone și la cel puțin unul dintre preparatele injectabile de linia a doua utilizate în tratamentul tuberculozei (Capreomicina, Kanamicina, Amikacina), adițională la tuberculoza multidrogrezistentă.

Rata de succes – ponderea cazurilor care au finalizat tratamentul, fiind evaluați cu rezultatele „vindecat” sau „tratament încheiat” din cei noificați într-o perioadă de timp.

Vaccin BCG (Bacili Calmette - Guerin) – vaccin activ cu bacili atenuați de *Mycobacterium bovis*.

Viraj tuberculinic – IDR Mantoux 2 UT apărut pentru prima dată pozitiv în urma primoinfecției tuberculoase.

ABREVIERI:

AMP	Asistența Medicală Primară	Amx/Clv	Amoxicilina/Clavulanate
BAAR	Bacili acido-alcoolo-rezistenți	Thz	Tioacetazona
BCG	Vaccin cu Bacili Calmette-Guerin	Ipm/Cln	Imipenem/Cilastatin
DOT	Tratament sub directă observare	Clr	Claritromicina
DOTS	Direct Observed Treatment Short course	OMS	Organizația Mondială a Sănătății
E	Etambutol	IDR	Intradermoreacția (Testul la tuberculină)
H	Isoniazida	IRC	Insuficiența renală cronică
R	Rifampicina	PPD	Tuberculoproteină purificată
S	Streptomicina	RFM	Radiofotografia medicală
Z	Pirazinamida	HIV	Virusul Imunodeficienței Umane
Rfb	Rifabutina	SIDA	Sindromul Imunodeficienței Umane
Km	Kanamicina	IFP	Institul de Ftiziopneumologie
Am	Amikacina	MDR TB	tuberculoza multi-drog-rezistentă
Cm	Capreomicina	RR	rezistența la rifampicină
Lfx	Levofloxacină	XDR TB	tuberculoza cu drog-rezistență extinsă
Mfx	Moxifloxacină	NAA	Nucleic acid amplification - amplificarea acizilor nucleici
Ofx	Ofloxacină	PCR	Reacție de polimerizare în lanț
PAS	Acid Para-Aminosalicilic	SNC	Sistem Nervos Central
Z	Pirazinamida	TB	Tuberculoza
Cs	Cicloserina	TB/HIV	Asocierea HIV- TB
Trd	Terizidona	PNCT	Programul Național de Control al Tuberculozei
Eto	Etionamida	TS	Testarea sensibilității față de preparatele antituberculoase
Pto	Protionamida	SFP	Serviciul Ftiziopneumologie
Cfz	Clofazimina	CMP	Centrul Medicină Preventivă
Lzd	Linezolidă	Mycobacterium	denumirea genului la care aparțin <i>Mycobacterium tuberculosis</i> și alte micobacterii (de ex. <i>M. avium</i> , <i>M. kansasii</i> și altele).

INTRODUCERE

Tuberculoza prezintă o amenințare serioasă pentru sănătatea publică la nivel mondial. Aproximativ o treime din populația lumii este infectată cu *M. tuberculosis*. Deși, nu toată lumea cu infecția tuberculoasă latentă va dezvolta boala TB, aproximativ 5 - 10% din persoanele infectate vor dezvolta boala TB. Aceasta se echivalează cu aproximativ 550.000 la 1.100.000 de oameni care vor dezvolta tuberculoza la un moment dat în viața lor.

Asistența medicală primară (AMP) este primul nivel de contact al persoanelor, familiilor și comunității cu sistemul național de sănătate. Asistența medicală primară (AMP) este o parte esențială a sistemului de sănătate de stat, care este bazat pe metode practice, fundamentate științific și social acceptabile. Furnizorii de asistență medicală primară joacă un rol important în controlul tuberculozei, prin

depistarea precoce a bolii, referirea la tratament, și implicarea în tratamentul direct observat. Prin depistarea precoce și referirea la tratament, lucrătorii din asistența medicală primară pot contribui, în mod semnificativ, la reducerea poverii tuberculozei. Acest rol este deosebit de important, deoarece o întârziere în depistarea TB infecțioase reprezintă o amenințare pentru comunitate. Furnizorii de asistență medicală primară joacă un rol-cheie în atingerea obiectivului de control a TB, deoarece au acces la populația cu risc sporit.

Acest ghid este destinat pentru personalul din AMP. Acest grup de furnizori de asistență medicală este deosebit de important în controlul tuberculozei, deoarece mulți pacienți cu tuberculoză se adresează în primul rând la medicul de familie. Ghidul a fost scris cu scopul de a actualiza cunoștințele și abilitățile lucrătorilor din asistența medicală primară în ceea ce privește controlul și prevenirea tuberculozei. Apariția preparatelor antituberculoase noi, introducerea schemelor de tratament noi în TB MDR, utilizarea mai eficientă a celor curente, folosirea pe scară largă a metodelor noi de diagnostic TB și determinarea rezistenței la preparatele antituberculoase necesită actualizarea cunoștințelor medicilor implicați în controlul tuberculozei. Până când nu se va ajunge la un control global al tuberculozei, cunoștințele asupra acestei boli vor continua să rămână importante pentru medicii din orice domeniu.

Scopul acestui ghid este de a oferi lucrătorilor medicali din AMP informații actualizate despre TB. La finalizarea acestei activități educative, lucrătorii medicali din AMP ar trebui să cunoască clar diagnosticul, tratamentul și profilaxia TB.

Obiectivele generale:

- Identificarea tendințelor TB în lume și în Republica Moldova.
- Descrierea transmiterii și patogenezii TB.
- Identificarea metodelor corespunzătoare de depistare și diagnosticare TB.
- Descrierea schemelor de tratament în TB activă.
- Cunoașterea managementului reacțiilor adverse frecvente la medicamentele antituberculoase.
- Cunoașterea celor trei niveluri ale unui program eficient de control al infecției TB.
- Descrierea rolurilor și responsabilităților persoanelor cheie în controlul și prevenirea tuberculozei.

EPIDEMIOLOGIA TUBERCULOZEI

Epidemiologia tuberculozei în lume

Tuberculoza – una din cele mai răspândite boli infecțioase la om și la animale, care cel mai frecvent atacă plămânii (tuberculoza pulmonară), dar care se poate răspîndi în alte organe ale corpului uman - rinichi, creier, oase, articulații, ochi, etc (tuberculoza extrapulmonară). Termenul „tuberculoză” a fost pus în circulație de către savantul francez R.Laennec (1819), care în timpul autopsiei cadavrelor decedaților din cauza tuberculozei, a observat leziuni specifice sub formă de tuberculi. Grecii denumeau această boală „ftizie” (phthisis), ceea ce înseamnă topire, slăbire somatică. În popor, ea este cunoscută ca boala plămânilor sau offică.

Tuberculoza este una dintre cele mai vechi boli ce a afectat umanitatea. În Legea lui Manou (a. 1200 î.e.n.) se interzicea căsătoria cu femei bolnave de ftizie. Epidemia de tuberculoză, cunoscută sub denumirea de Marea Ciurma Albă, în secolele XVII și XVIII a ucis fiecare al șaptelea bolnav de tuberculoză.

În ciuda faptului că în prezent, TB este o boala vindecabilă, ea continuă să răpească viețile oamenilor zi de zi. Conform statisticilor, în fiecare minut pe Pământ decedează de TB circa trei persoane. În secolul al XXI-lea omenirea se confruntă cu o “nouă tuberculoză”. Una dintre principalele caracteristici ale “noii” boli este oferită de asocierea sa cu infecția HIV și apariția tot mai des a formelor de TB multidrorezistentă (MDR TB). Tuberculoza multi-drog-rezistentă este o formă specială mult mai periculoasă de tuberculoză, în care bacteriile TB nu sunt sensibile la cel puțin două medicamente antituberculoase - Isoniazida și Rifampicina, medicamente considerate drept principalele preparate antituberculoase.

Tuberculoza ramane o problemă majoră de sănătate publică la nivel mondial. Tuberculoza rămâne una dintre bolile infecțioase cu cel mai mare număr de decese la nivel mondial: ea se află pe locul al doilea după HIV/SIDA. În a. 1993, OMS, constatînd fenomenul de creștere a tuberculozei pe plan mondial, a declarat tuberculoza “o urgență globală”. Conform datelor OMS o treime din populația planetei este infectată cu bacilul tuberculozei și anual se îmbolnăvesc de TB aproximativ 9 milioane de persoane. După cum confirmă datele statistice, de care dispune Organizația Mondială a Sănătății, pe glob suferă de tuberculoză circa 20 de milioane de oameni, 2/3 din numărul bolnavilor de tuberculoză și al decedaților în urma tuberculozei le revine țărilor în curs de dezvoltare din Asia, Africa și America Latină. OMS avertizează că în următorii 20 de ani aproximativ 1 miliard de persoane se vor infecta, 200 de milioane se vor îmbolnăvi și 70 de milioane vor deceda de tuberculoză.

Conform raportului anual al OMS privind tuberculoza „Global tuberculosis report 2014”, din cei aproximativ 9 milioane de persoane care au dezvoltat tuberculoza în anul 2013 (dintre care 1,1 milioane (13%) contaminate și cu virusul HIV), mai mult de jumătate (56%) au fost înregistrate în Asia de Sud-Est și în regiunile din Pacificul de Vest. Un alt sfert au fost în regiunea africană, care a avut, de asemenea, cele mai mari rate de cazuri și decese în raport cu populația. India și China au reprezentat 24% și 11% din numărul total de cazuri, respectiv.

TB este în scădere lentă în fiecare an și se estimează că 37 de milioane de vieți au fost salvate prin diagnosticul și tratamentul eficient din 2000 până în prezent. La nivel mondial, incidența tuberculozei a scăzut cu o rată medie de circa 1,5% pe an între anii 2000 și 2013. La nivel global, rata mortalității TB a scăzut cu 45% între anii 1990 și 2013, iar rata prevalenței TB a scăzut cu 41% în aceeași perioadă.

În 2013, 1,5 milioane de persoane au decedat din cauza bolii, 360 000 dintre care au fost HIV-pozitivi. Aproximativ 60% din cazurile de TB și decese au loc în rândul bărbaților, dar povara bolii în rândul femeilor, de asemenea, este mare. În 2013 aproximativ 510 000 de femei au decedat din cauza TB, mai mult de o treime din care au fost HIV-pozitive.

OMS estimează că în anul 2013 aproximativ 480 000 de persoane au dezvoltat TB MDR. În medie, un procent estimat de 9,0% din pacienții cu TB MDR au avut TB XDR.

În cazul în care toți pacienții TB (6,1 milioane, cazuri noi și cazuri de retratament) ar fi fost testate pentru rezistența la medicamente în 2013, aproximativ 300 000 de cazuri de TB MDR ar fi fost detectate, mai mult de jumătate din acestea în trei țări: India, China și Federația Rusă. În 2013 au fost diagnosticate și notificate 136 000 de cazuri din cei aproximativ 300 000 de pacienți cu TB MDR care puteau fi depistate. Aceasta a fost echivalent cu aproape unul din doi (45%), comparativ cu unul din șase în 2009. Progresele în depistarea tuberculozei drog-rezistente au fost facilitate de utilizarea noilor metode rapide de diagnostic.

Potrivit estimărilor din 2013 ale Organizației Mondiale a Sănătății, anual în lume se îmbolnăvesc de TB aproximativ 550.000 de copii, iar cel puțin 80.000 (HIV negativi) își pierd viața din cauza bolii. În țările cu povară mare TB, copii constituie 10-15% din povara TB.

Deși mari, aceste cifre revizuite se încadrează în limita superioară a estimărilor anterioare ale OMS. Cu toate acestea, raportul subliniază că un număr uluitor de mare de vieți se pierd printr-o boală curabilă și confirmă faptul că TB este a doua cea mai mare boală letală provenită de la un singur agent infecțios. În plus, aproximativ 3 milioane de persoane care se îmbolnăvesc de tuberculoză sunt încă "omise" de către sistemele de sănătate în fiecare an, fie pentru că acestea nu sunt diagnosticate, fie pentru că sunt diagnosticate, dar nu au fost raportate.

Finanțarea insuficientă împiedică eforturile de combatere a epidemiei la nivel mondial. Se estimează că sunt necesare 8 miliarde de dolari în fiecare an pentru un răspuns complet, dar în prezent există un deficit anual de 2 miliarde de dolari, care trebuie să fie acoperit.

Cercetarea trebuie să aibă un rol crucial în stoparea epidemiei TB la nivel mondial. Eforturile acestora având scopul de a intensifica dezvoltarea noilor modalități de combatere a bolii. Cercetarea și dezvoltarea continuă au produs mai multe teste noi de diagnostic (cum ar fi Xpert MTB/RIF) și două medicamente noi pentru tratamentul TB MDR (bedaquiline și delamanid). Testele suplimentare rapide, noile medicamente și regimuri de administrare, vaccinurile sunt în studiile clinice. Cu toate acestea, cercetarea și progresul în domeniul TB sunt încă mult subfinanțate.

Epidemiologia tuberculozei în Republica Moldova

Moldova este printre țările cele mai afectate de tuberculoză din Europa. **Incidența globală** prin tuberculoză în anul 2014 a înregistrat o rată de 99 la 100.000 populație (sau 4042 de cazuri). Rata **mortalității** prin tuberculoză continuă să înscrie cifre înalte și în anul 2014, s-a înregistrat 12 la 100.000 populație (sau 481 de cazuri). Prevalența co-infecției TB/HIV în ultimii ani constituie o medie de peste 6% pe republică, fiind concentrată în general în orașele mari.

Incidența și mortalitatea prin TB în ultimile 2 decenii în R. Moldova este prezentă în diagrama 1.

Astfel, în această perioadă atât incidența TB, cât și mortalitatea au crescut mai mult de 3 ori, cei mai mari indicatori fiind înregistrați în anul 2005.

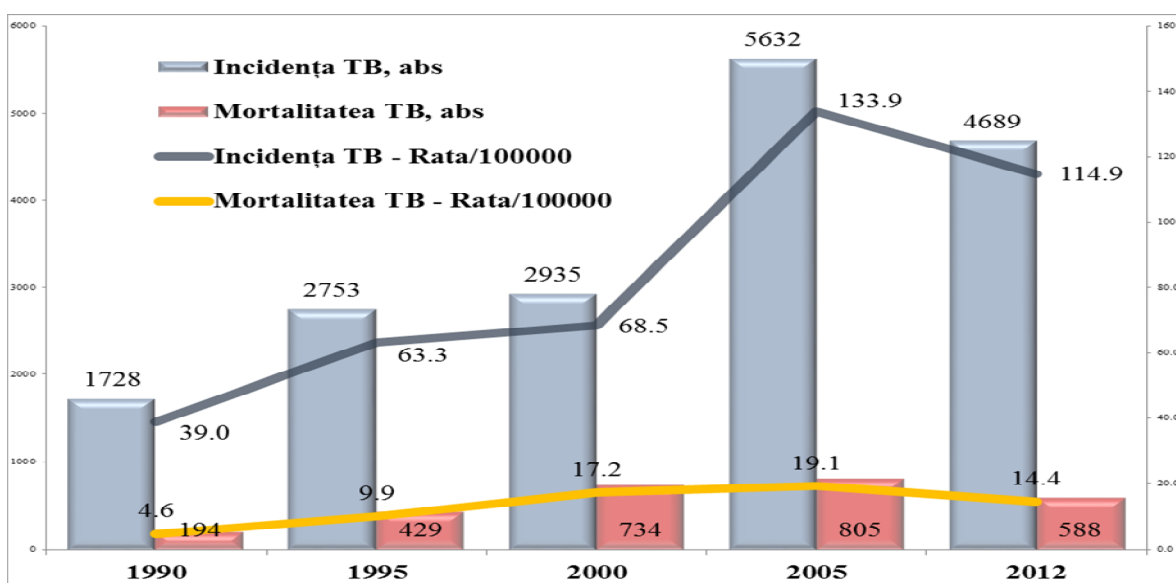


Fig. 1. Incidența și mortalitatea prin TB în R. Moldova.

Tuberculoza rezistentă și, în special, tuberculoza multirezistentă (MDR-TB) și cu rezistență extinsă (XDR-TB) devine o provocare serioasă pentru programele de control al tuberculozei în multe țări, inclusiv și pentru Moldova; niveluri ridicate de rezistență fiind raportate, atât de către Moldova, cât și de multe țări din lume, în special din Asia, Africa și partea de sud-est a Europei.

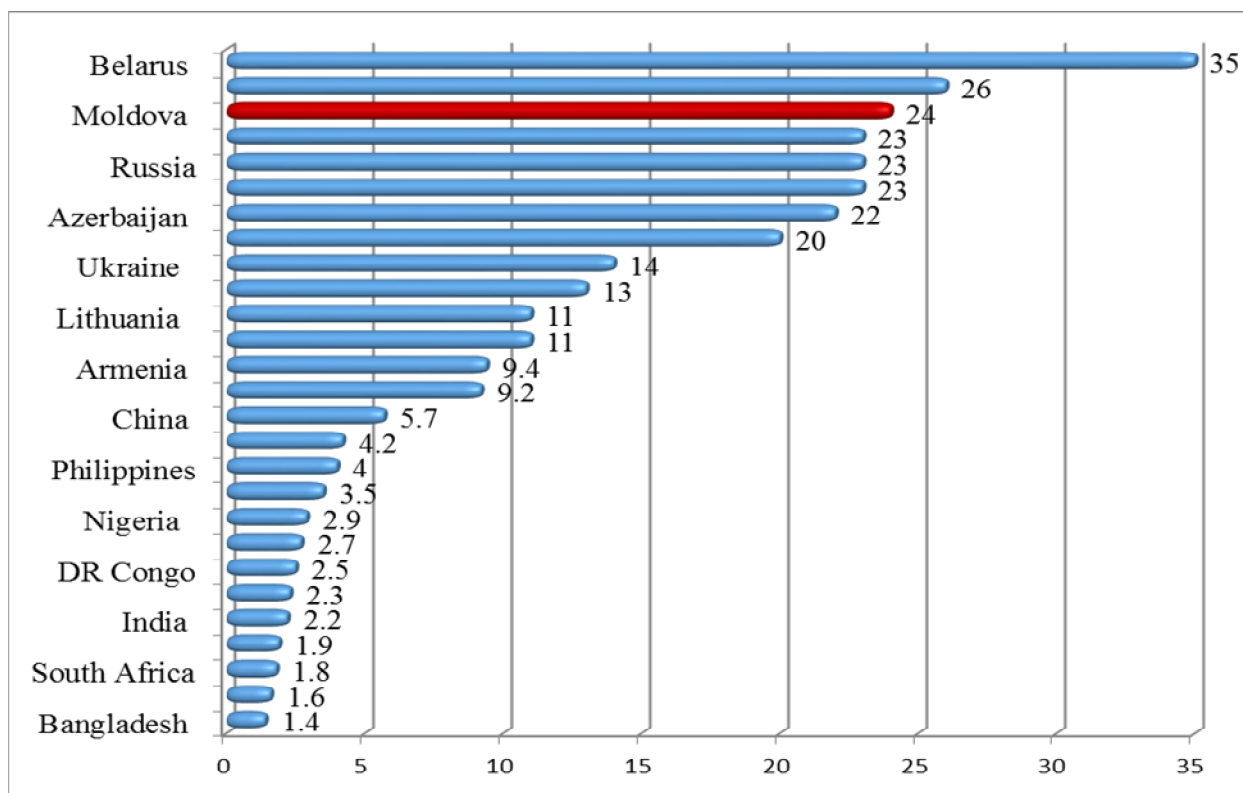


Fig. 2. Prevalența MDR-TB printre cazurile noi de tuberculoză în 27 de țări cu povara înaltă a rezistenței medicamentoase

TB aduce suferințe imense în familiile unde există, cel puțin, o persoană bolnavă de TB. Totodată, statul suportă pierderi economice mari, deoarece 75% din toți pacienții cu TB sunt cu vârsta cuprinsă între 20-40 de ani, vârsta la care persoanele au o productivitate de muncă sporită.

Strategia Stop TB

STOP TB Partnership și OMS au lansat în anul 2006 strategia StopTB, care reprezintă o extindere și o dezvoltare a strategiei DOTS. DOTS este un nume de brand a strategiei recomandate la nivel internațional în controlul tuberculozei până în anul 2005 și este baza Strategiei Stop TB inițiată în 2006. Viziunea strategiei Stop TB este “O lume fără TB”, iar ținta propusă este “Reducerea dramatică a poverii globale a TB până în anul 2015”, în acord cu “Millenium Development Goals” (MDG), stabilite de ONU. Scopul strategiei este de a contribui la îmbunătățirea stării de sănătate a populației, prin reducerea moribidității și mortalității prin TB și limitarea cât mai rapidă a răspândirii infecției și a bolii. Pentru atingerea țintei propuse, StopTB Partnership a fixat următorii indicatori: până în 2005: depistarea a cel puțin 70% din cazurile infecțioase de TB și vindecarea a cel puțin 85% dintre ele; până în 2015: reducerea ratelor prevalenței și mortalității TB cu 50% față de valorile din 1990; până în 2050: eliminarea TB ca problemă de sănătate publică (sub 1 caz la 1 milion de locuitori).

Componentele strategiei StopTB sunt: 1. extinderea și intensificarea aplicării unei strategii DOTS de înaltă calitate; 2. rezolvarea problemelor TB+HIV, MDR-TB și a altor provocări; 3. contribuția la întărirea sistemului de sănătate; 4. angajarea tuturor furnizorilor de servicii de sănătate; 5. împuternicirea și implicarea în programul național a persoanelor cu TB și a comunității; 6. promovarea cercetării.

La data de 27 ianuarie 2014, la Geneva s-au trecut în revistă strategiile globale a OMS și țintele pentru prevenția, îngrijirea și controlul TB după 2015. Strategia pentru stoparea tuberculozei, adoptată în anul 2014 la adunarea generală OMS, urmărește trei aspecte-cheie: acces universal la prevenire și îngrijire, inclusiv în rândul copiilor; politici curajoase și sisteme de suport, precum și o intensificare a eforturilor de cercetare și inovare. Ținta strategiei globale este reducerea cu 95% a deceselor provocate de tuberculoză și cu 90% a cazurilor de tuberculoză până în 2035. Până în 2020, obiectivul constă în eliminarea costurilor catastrofice ale bolii pentru pacienții cu tuberculoză și familiile lor, prin facilitarea accesului la tratament și

prin scheme de protecție financiară menite să minimizeze costurile medicale și non-medicele, precum și pierderile asupra veniturilor.

DOT standard este un element important în strategia OMS. Tratamentul direct observat (DOT) este o metodă eficientă de realizare a tratamentului antituberculos. DOT presupune supravegherea directă de o persoană special instruită ce va fi responsabilă de administrarea medicamentelor antituberculoase de către pacient. După terapia adecvată în faza intensivă de tratament, majoritatea pacienților devin neinfecțioși, sunt externati din spital și pot continua tratamentul în condiții de ambulator. Deoarece durata tratamentului tuberculozei este îndelungată, există probabilitatea complianței reduse la tratament a pacientului pe întreaga perioadă. Din acest considerent este esențială implicarea lucrătorilor din asistența medicală primară (AMP) la realizarea tratamentului în condiții de ambulator. Lucrătorii AMP trebuie să se asigure că pacienții administrează medicamentele în mod corect, deoarece nerespectarea regimului de tratament are consecințe grave, una dintre ele fiind dezvoltarea tuberculozei multirezistente (TB MDR).

ASISTENȚA MEDICALĂ PRIMARĂ (AMP) ÎN CONTROLUL TUBERCULOZEI

Asistența medicală primară este primul nivel de asistență medicală profilactică și curativă. AMP aduce asistență medicală cât mai aproape de locul unde oamenii trăiesc și muncesc, și constituie primul component a unui proces continuu de asistență medicală. Medicul de familie este cel care asigură continuitatea asistenței medicale, atât omului sănătos, cât și a celui bolnav. AMP deservește cea mai mare parte a populației. Adresabilitatea în cadrul AMP este cea mai directă.

Sistemul de control al TB are o structură bazată pe câteva nivele: național, raional și local. Funcțiile, rolurile și responsabilitățile pentru fiecare nivel pot varia în funcție de structura serviciilor de sănătate deja existente, reflectând populația și resursele sale. Aceste funcții reflectă rolurile în controlul TB și definește responsabilitățile diverșilor profesioniști aflați la fiecare nivel al structurii sistemului de control al TB.

Rolul lucrătorilor Asistenței Medicale Primare în Controlul Tuberculozei

Medicii de familie participă la realizarea Programului Național de Control a Tuberculozei prin activități specifice, înfăptuind integrarea propriu-zisă a Programului la nivelul asistenței primare. Printr-o depistare precoce și referirea pacientului spre definirea diagnosticului și prescrierea tratamentului, conform regimurilor aprobate prin protocoalele clinice naționale standardizate, furnizorii de asistență medicală primară contribuie la reducerea morbidității și transmiterea bolii în rândul populației, prevenind apariția TB multi-drog-rezistente.

Colaborarea eficientă cu lucrătorii din serviciul TB are un rol crucial în depistarea și tratarea pacienților cu tuberculoză. Datorită faptului că lucrătorii AMP reprezintă primul contact pe care oamenii îl au cu serviciile medicale, suspiciunea inițială de TB apare la nivel de AMP. Atunci când la lucrătorii medicali din AMP se adresează un pacient cu simptome sugestive de TB, medicul de familie trebuie să-l examineze, să colecteze anamneza, să-l refere la examinarea sputei și efectuarea radiografiei cutiei toracice, iar la necesitate, să apeleze la medicul fizio pneumolog. În acest punct, consultarea unui specialist în TB este importantă pentru discutarea cazului.

Analizele trebuie efectuate în timp foarte scurt (2 zile lucrătoare), pentru a se evita riscul transmiterii TB. În condițiile în care, lucrătorii AMP nu au primit nici un răspuns de la serviciile de specialitate, privind diagnosticul pacientului, e necesar de a contacta serviciile de specialitate, pentru a obține informațiile de rigoare. Bolnavii baciliferi cu formele avansate TB, se tratează la faza intensivă în staționarele specializate. Sub acțiunea medicamentelor, sputa se negativează timp de 2-3 săptămâni, iar riscul de transmitere a infecției se reduce maximal. Coordonatorul TB teritorial (medicul fizio pneumolog) este informat despre externarea bolnavului și asigură în continuare managementul cazului de TB, inclusiv și DOT, care cel mai frecvent este realizat de către AMP. Majoritatea bolnavilor sunt tratați în condiții de ambulatoriu pe toată durata tratamentului. Bolnavii care respectă regimul de tratament în condiții de ambulator, nu prezintă pericol de infectare pentru cei din jur.

Lucrătorii AMP implicați în tratamentul TB, trebuie să stabilească o relație de colaborare cu serviciile TB, să comunice în mod regulat cu aceștia privind evoluția pacientului și oricare problemă ce poate să intervină. AMP trebuie să trimită pacientul pentru examenele de spută și controale sistematice la medicul fizio pneumolog. Când tratamentul s-a încheiat, lucrătorul AMP trebuie să informeze serviciile TB

și să returneze fișa de tratament a pacientului, fișă care a fost furnizată inițial de către serviciile TB. Această relație de colaborare contribuie la îmbunătățirea nivelului de îngrijire a pacientului.

Atribuțiile lucrătorilor AMP în controlul tuberculozei:

- **Să identifice** suspecții la tuberculoză din rândul „simptomaticilor” (pacienții care prezintă simptome sugestive pentru TB);
- **Să trimită** pacienții suspecți de tuberculoză pentru recolectarea și examinarea a 2 probe de spută;
- **Să trimită** pacienții suspecți de tuberculoză pentru realizarea unui examen radiologic;
- **Să consulte** specialiștii dacă este cazul;
- **Să trimită** pacienții suspecți de TB către serviciul ftiziopneumologic pentru diagnostic și tratament;
- **Să comunice** cu serviciul ftiziopneumologic pentru a cunoaște rezultatul fiecărui caz, care a avut trimitere pentru diagnostic și tratament;
- **Să comunice** pacienților că TB este curabilă și să pună accent pe faptul că administrarea continuă și completă a medicamentelor este decisivă în tratarea bolii;
- **Să participe**, în colaborare cu medicul ftiziopneumolog, la efectuarea investigației epidemiologice și implementarea măsurilor necesare la depistarea cazurilor de tuberculoză;
- **Să efectueze**, după confirmarea diagnosticului de TB, vizite comune în focar TB cu medicul epidemiolog și ftiziopneumolog, cu întocmirea anchetei de investigare a focarului, alcătuirea planului de asanare a focarului și să asigure realizarea lui;
- **Să identifice** toți contactii intradomiciliari și contactii apropiați cazurilor TB și să facă referire la controlul de specialitate;
- **Să asigure** examinarea tuturor contactilor simptomatici (inclusiv intradermoreacția cu tuberculina la copii);
- **Să supravegheze** clinic toți contactii, a unui actual sau fost bolnav TB pentru a identifica semnele tuberculozei la momentul cel mai apropiat de debut;
- **Să asigure** în colaborare cu medicul ftiziopneumolog, chimioprofilaxia pentru contactii cazurilor contagioase din grupa de vârstă 0-18 ani, precum și pentru persoanele cu infecție HIV;
- **Să asigure** administrarea tratamentului sub directă observare la bolnavii cu tuberculoză înscriși pe listele sale sau aliați în teritoriul pe care îl au arondat epidemiologic sub supravegherea serviciilor TB;
- **Să depisteze** oportun cazurile de întrerupere a tratamentului și să asigure reîntoarcerea promptă a pacientului la medicație;
- **Să raporteze** imediat serviciilor TB a oricărui abandon sau a oricăror complicații care pot apărea în timpul tratamentului;
- **Să completeze** fișele medicale și documentele aferente și să le trimită la specialiști;
- **Să formeze** grupele cu risc sporit de îmbolnăvire cu tuberculoză conform reglementărilor naționale și să examineze activ;
- **Să monitorizeze** persoanele din grupurile cu risc sporit de îmbolnăvire cu tuberculoză conform reglementărilor naționale;
- **Să formeze** grupele persoanelor care necesită vigilență sporită privind tuberculoza;
- **Să monitorizeze** persoanele care necesită vigilență sporită privind tuberculoza și la necesitate să-i examineze;
- **Să examineze** activ contingentele periclitante;
- **Să efectueze** vaccinarea BCG precum și efectuarea intradermoreacției la tuberculină la copii (conform legislației naționale);
- **În comun cu serviciul ftiziopneumologic să contribuie la instruirea** bolnavilor de tuberculoză și familiile acestora, cât și întreaga populație din teritoriu, în ceea ce privește simptomele și profilaxia TB, implicând în aceste activități comunitatea, autoritățile publice locale;
- **În comun cu serviciul ftiziopneumologic să colaboreze** cu ONG-urile în cadrul diferitor activități de prevenire TB;

- **În comun cu serviciul ftziopneumologic să implice** comunitatea, autoritățile publice locale, alte instituții guvernamentale și nonguvernamentale în susținerea pacienților cu tuberculoză.

ETIOLOGIA ȘI PATOGENIA TUBERCULOZEI

Etiologia tuberculozei

Tuberculoza (TB) este o maladie infecțioasă cauzată de *Mycobacterium tuberculosis*. Genul *Mycobacterium* cuprinde numeroase specii, unele patogene pentru om (*M. tuberculosis complex*, *M. leprae*), altele oportuniste și altele saprofite. Complexul *Mycobacterium tuberculosis* include patru specii ale genului *Mycobacterium* care provoacă tuberculoza: *Mycobacterium hominis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum* și *Mycobacterium microti*. Celealte specii ale genului *Mycobacterium* au fost denumite micobacterii non-tuberculoase (sau atipice). Micobacteriile non-tuberculoase nu provoacă tuberculoza, dar provoacă alte afecțiuni pulmonare, similare tuberculozei. *M. tuberculosis* sunt, de asemenea, numite bacili tuberculoși sau bacilii Koch, în numele savantului german Robert Koch, care le-a identificat pentru prima dată în anul 1882. Preponderent tuberculoza atacă plămâni, dar poate afecta și alte părți ale corpului (pleură, rinichi, peritoneu, piele, ochi, oase etc.).

M. tuberculosis este un bacil aerob, imobil, are forma de bastonaș, de 1,5-5 mkm lungime. Multe dintre caracteristicile clinice unice ale acestui agent patogen sunt cauzate de conținutul lipidic ridicat. *M. tuberculosis* reține anumiți coloranți, chiar și după tratarea cu soluții acide și alcool, de aceea se clasifică drept bacil acido-alcoolorezistent (BAAR). Bacilul se multiplică la fiecare 16 –20 de ore. Fiind foarte rezistent la acțiunea majorității agenților chimici și fizici, cum ar fi prelucrarea cu alcool, acid, baze, la uscare și congelare, el supraviețuiește un timp îndelungat în mediul înconjurător. Acest microorganism este sensibil la lumina directă a soarelui, temperaturi ridicate și substanțe care conțin clor. Razele ultraviolete distrug bacteriile în 2-3 minute. Încăperile întunecoase, umede și neaerisite favorizează menținerea bacteriei.

Sursa principală de infecție o reprezintă bolnavul cu TB pulmonară activă, care elimină *M.tuberculosis* (bacilul Koch). Transmiterea *M. tuberculosis* are loc pe **cale aerogenă în 90 - 95% cazuri**, de la om la om. Când tușește sau strănută, bolnavul răspândește prin picăturile de spută miliarde de bacili, care pătrund odată cu aerul în plămâni oamenilor aflați în apropiere.

M. tuberculosis se transmite de la o persoană la alta prin particule din aer, așa-numite "nuclei de picatură" ("droplet nuclei"), cu diametru de 1-5 microni (μm). Nuclei de picatură infecțioase (picături infecțioase de aerosoli) se pot produce atunci când bolnavii cu TB pulmonară sau laringiană tușesc, strănută, strigă sau cântă. Un singur strănut poate genera până la 40.000 de picături infecțioase. În funcție de condițiile mediului, aceste particule minuscule pot rămâne suspendate în aer timp de mai multe ore. Transmiterea are loc atunci când o persoană inhalează nuclei de picatură care conțin *M. tuberculosis*. Acești nuclei de picatura, sunt suficienți de mici, ca să traverseze gura sau pasajele nazale, tractul respirator superior, și bronhiile pentru a ajunge la alveolele pulmonare, unde se pot multiplica.

Transmiterea bacteriei este favorizată de un contact strâns și prelungit cu sursa de infecție. Estimativ, un bolnav contagios poate infecta anual circa 10-15 persoane sănătoase, o parte din care pot dezvolta, la rândul lor, tuberculoza contagioasă. Un bolnav cu tuberculoză pulmonară contagioasă care administrează tratamentul antituberculos nu mai este contagios după 2 -3 săptămâni de tratament.

În unele cazuri boala poate fi transmisă de vite, de exemplu consumând laptele nepasteurizat de la un animal infectat sau în timpul îngrijirii animalelor. Probabilitatea de transmitere a bolii prin această cale este de 10 mii de ori mai mică, decât prin calea aerogenă. Tuberculoza se poate transmite extrem de rar pe cale transplacentară, numai în cazurile, când este afectată placenta. Transmiterea tuberculozei pe cale cutanată sau prin mucoasele afectate este mai mult o excepție.

Tuberculoza nu se transmite ereditar. Fiind o boală contagioasă, tuberculoza poate afecta mai mulți membri ai unei familii, astfel contribuind la formarea unei percepții greșite, precum că boala este transmisă ereditar.

Tuberculoza nu se transmite prin mâncare, prin folosirea acelorași vase sau tacâmuri, prin sărut sau relații sexuale!

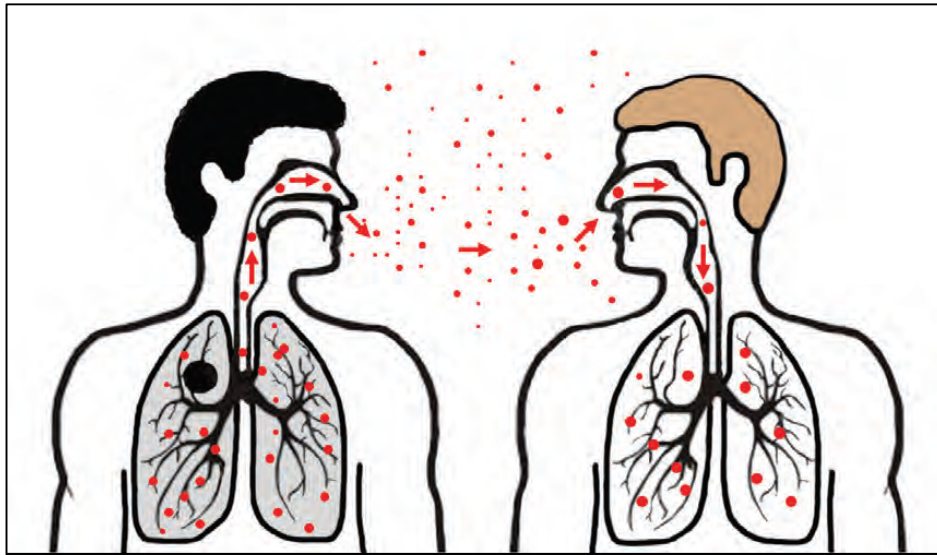


Fig. 3. Transmiterea TB. TB se transmite de la o persoană la alta prin aer. Punctele din aer reprezintă nucleii de picătura care conțin bacili tuberculoși. Sursa: CDC

Factorii care determină probabilitatea transmiterii *M. tuberculosis*:

Susceptibilitatea (statutul imun) al individului expus (nivelul de imunitate al persoanei neinfectate)

Contagiozitatea persoanei cu TB activă este direct legată de numărul de bacili tuberculoși care el sau ea expulzează (elimină) în aer.

Mediu - Factorii de mediu care afectează concentrația *M. tuberculosis*

Expunerea - Proximitatea, frecvența și durata expunerii. Persoanele cu contact prelungit, frecvent sau apropiat cu persoane cu tuberculoză au un risc mare de a se infecta, având o rată estimată de infecție de 22%.

Virulența tulpinii de *M.tuberculosis*. Virulența este capacitatea unui agent patogen de a pătrunde, de a se adapta, multiplica și a se răspândi în țesuturile organismului gazdă. Virulența se poate modifica esențial sub acțiunea factorilor mediului și se exprimă diferit în dependență de starea macroorganismului.

Tabelul 1

Caracteristici ale unui pacient cu TB activă, care sunt asociate cu contagiozitate

Caracteristici	Descrierea
Clinice	<ul style="list-style-type: none"> • Prezența tusei, cu durata de 3 săptămâni sau mai mult • Tuberculoza pulmonară, în special, cu implicarea laringelui (foarte contagioasă). • Imposibilitatea de a acoperi gura și nasul când tușește. • Tratament inadecvat sau necorespunzător (medicamente, durată).
Proceduri	<ul style="list-style-type: none"> • Supus procedurilor care induc tuse sau generatoare de aerosoli (de exemplu, bronhoscopia, inducerea sputei, administrarea de medicamente prin aerosoli).
Radiologice și de laborator	<ul style="list-style-type: none"> • Cavitate pe clișeu radiologic. • Cultura pozitivă pentru <i>M. Tuberculosis</i>. • BAAR pozitiv în frotiul sputei.

Tabelul 2

Factorii de mediu care sporesc probabilitatea transmiterii *M. tuberculosis*

Concentrația nucleilor de picături infectioase	Mai mulți nucleii de picături în aer, mai probabil că <i>M. tuberculosis</i> va fi transmisă.
Spațiu	Expunerea în spații mici, închise.
Ventilație	Ventilație locală sau generală insuficientă care are ca rezultat diluarea sau eliminarea insuficientă a nucleelor de picătură infectioase.

Circulația aerului	Recircularea aerului care conține nucleii de picătură infecțioase.
Manipularea cu specimene	Procedurile necorespunzătoare de manipulare cu specimene care generează nucleii de picătură infecțioase.
Presiunea aerului	Presiunea aerului pozitivă în camera pacientului infecțios care provoacă circulația <i>M.tuberculosis</i> în alte zone.

Copiii cu TB pulmonară și laringiană sunt mai puțin predispuși decât adulții de a fi infecțioși. Acest lucru se datorează faptului că, în general, copiii nu produc spută atunci când tușesc. Cu toate acestea, transmiterea TB de la copii poate avea loc. Prin urmare, copiii și adolescenții cu boala TB trebuie să fie evaluați privind contagiozitatea, utilizând aceleași criterii ca și adulții. Aceste criterii includ prezența tusei de mai mult de 3 săptămâni, inapetență, transpirații nocturne, cavitare pe clișeu radiologic sau afectarea tractului respirator, cu implicarea plămânilor, căilor respiratorii superioare sau a laringelui.

Patogenia tuberculozei **Rezultatele posibile după contactul cu *M. tuberculosis*:**

1. ***Rămâne neinfestat (sănătos);***
2. ***Este infestat, dar nu se îmbolnăvește de TB (infecție tuberculoasă latentă);***
3. ***Este infestat și se îmbolnăvește de TB (TB boală).***

Infecția tuberculoasă începe atunci când micobacteria ajunge la **alveolele pulmonare**. În decurs de 2 – 8 săptămâni, are loc ingerarea de către macrofagele alveolare a *M.tuberculosis*, unde majoritatea acestor bacili sunt distruși sau inhibați, dar o parte dintre aceștia continuă să se multiplice în interiorul macrofagelor. Aceasta declanșează răspunsul imun, ce duce la formarea unui granulom.

Granulomul tuberculos reprezintă un focar tuberculos cu necroză în centru, în care se află *M.tuberculosis*, înconjurat de celule epitelioide, celule gigante Pirogov-Langhans, un strat de celule limfoide și altul de țesut conjunctiv, care limitează granulomul. Formarea granulomului reprezintă un mecanism de protecție al organismului față de infecția cu bacterii intracelulare. Rolul granulomului: limitarea replicării bacteriene, localizarea procesului infecțios.

Aceste deziderate sunt realizate prin: activarea macrofagelor, celule care au capacitatea de a inhiba creșterea bacteriei; încapsularea leziunii prin fibroză și calcificare; procese de necroză care duc la reducerea nutrienților și a aportului de oxigen. În cele mai multe cazuri, granulomul tuberculos nu este capabil să înlăture complet agentul patogen, care supraviețuiește în stare de latență, ca rezultat macroorganismul rămâne infestat (**infecția tuberculoasă latentă**), procesul patologic activ se dezvoltă rareori. Între bacteria persistentă în focar și mecanismele de apărare ale gazdei se stabilește un echilibru labil, care poate fi menținut perioade îndelungate de timp. Orice dereglare a echilibrului imun în anii următori, după infectare, creează condiții pentru reactivarea formelor “dormante” de *M.tuberculosis* și dezvoltarea formelor clinice avansate de TB. Acest proces poate avea loc în diferite zone ale corpului, cum ar fi plămâni, rinichii, creierul sau oasele.

Ca răspuns la acțiunea agentului patogen se dezvoltă un proces inflamator pulmonar. Din acest focar primar (focar Ghon) bacilii care își păstrează viabilitatea pot fi transportați, pe cale limfatică, la ganglionii sateliți. Focarul parenchimos pulmonar (focarul Ghon, afect primar), limfangita și adenopatia regională formează complexul primar. De la nivelul focarului parenchimos pulmonar/afectul primar sau de la nivelul ganglionilor sateliți, bacilii tuberculozei pot disemina, pe calea sanguină sau limfatică, în majoritatea țesuturilor organismului. Dintre diferitele țesuturi în care se produce diseminarea limfohematogenă există anumite sisteme și organe în care bacilii tuberculozei au condiții favorabile de dezvoltare: zonele apicale ale plămânilor, splină, rinichi, meninge, oase. Cel mai frecvent diseminează un număr mic de bacili, rezultând focare metastatice asimptomatice. Când diseminează o cantitate mai mare de bacili rezultă tuberculoza miliară. După diseminare, bacilii pot să-și păstreze viabilitatea pentru o lungă perioadă de timp fără să producă boala. Evoluția ulterioară a infecției depinde de echilibrul dintre imunitatea gazdei și agresivitatea *M. tuberculosis*.

Hipersensibilitatea la tuberculină se dezvoltă după o perioadă de 2-10 săptămâni de la infecția primară. Înaintea dezvoltării hipersensibilității la tuberculină multiplicarea bacilului tuberculozei nu este controlată, afectul primar își mărește dimensiunile și este neîncapsulat. Aceste modificări microscopice sunt totuși nesemnificative și nu generează simptome. După instalarea hipersensibilității, infiltratul pulmonar și

ganglionii sateliți pot crește în dimensiuni. Leziunea pulmonară inițială se caseifică și devine încapsulată. Pe măsură ce se dezvoltă rezistența dobândită pentru boală, cazeumul devine vâscos, ulterior fibros sau/și se calcifică. Calcifierea se poate produce după aproximativ 6 luni. Calcificările pot persista sau se pot resorbi în următorii 5 ani. În focarele fibrozate bacilul tuberculozei își poate păstra viabilitatea pentru perioade îndelungate, uneori toată viața.

Reacția macroorganismului la o infecție exogenă primară este definită ca **tuberculoză primară**. Tuberculoza primară după infectarea exogenă primară se dezvoltă doar la 10% din infectați, în restul cazurilor infecția primară este asimptomatică și se vindecă spontan. Lipsa manifestărilor clinice în infecția tuberculoasă latentă se explică prin: nivelul înalt al rezistenței organismului către infecția tuberculoasă și imunitatea artificială dobândită prin imunizarea BCG. Despre producerea infectării mărturisește conversia tuberculinică – virajul tuberculinic.

Reacția macroorganismului la o infecție exogenă repetată (superinfecția exogenă) sau reactivarea sechelelor postprimare deja vindecate (infecția endogenă) poartă denumirea de **tuberculoză secundară**.

Infecția tuberculoasă latentă

Infecția tuberculoasă latentă este definită ca o stare de răspuns imun persistent la stimularea cu antigenii *Mycobacterium tuberculosis*, fără dovezi de TB activă manifestată clinic. Persoanele cu infecție tuberculoasă latentă nu prezintă nici un simptom. Infecția tuberculoasă latentă poate fi depistată cu ajutorul testului cutanat cu tuberculină (TST) sau testului de eliberare de interferon-gamma (IGRA). Peste 2-8 săptămâni după infectarea inițială cu *M. tuberculosis*, sistemul imun al organismului poate reacționa la tuberculină și infectarea este detectată prin TST sau IGRA. O persoană cu infecția tuberculoasă latentă nu este considerată ca un caz de TB. Persoanele cu infecție TB latentă nu sunt infecțioase și nu pot răspândi bacteria TB la alții. Timp de câteva săptămâni după infectare, sistemul imun este de obicei capabil să stopeze multiplicarea bacililor tuberculoși, prevenind progresia în continuare. Una din zece infecții latente progresează ulterior în boala activă.

Boala TB

La unele persoane, bacilii tuberculoși depășesc sistemul imun și se multiplică, rezultând în progresie de la infecția tuberculoasă latentă la boala TB. Persoanele care au TB boala (activă) sunt de obicei infecțioase și pot transmite infecția la alte persoane. Progresia de la infecția tuberculoasă latentă la boala TB poate apărea în orice moment, de la câteva săptămâni sau luni la mulți ani mai târziu. Examenul microbiologic este metoda cea mai sigură pentru depistarea precoce și este diagnosticul diferențial al tuberculozei. Materialul patologic trebuie colectat pentru examinare prin diferite metode: microscopie, metode molecular-genetice (Xpert, Hain), metode culturale (LJ, MGIT). Rezultatele pozitive pentru *M. tuberculosis* confirmă diagnosticul de boală TB.

Tabelul 3

Infecția tuberculoasă latentă vs TB activă

Persoana cu infecția tuberculoasă latentă (infectată)	Persoana cu TB activă (infecțioasă)
Organismul uman are o stare de hipersensibilizare la contactul cu infecția; <i>M.tuberculosis</i> poate să persiste în organism în stare dormantă.	Are o cantitate mare de <i>M.tuberculosis</i> în stare de multiplicare.
Nu pot răspândi <i>M.tuberculosis</i> la alții.	Pot răspândi <i>M.tuberculosis</i> la alții.
Nu se simt bolnavi, dar pot deveni bolnavi în cazul în care <i>M.tuberculosis</i> începe să se multiplice intens în organismul lui/ei. Fără simptome clinice și modificări la examenul obiectiv sugestive pentru TB.	Se simt rău și au simptome. Simptomele pot include unul sau mai multe dintre următoarele: febră, tuse, dureri toracice, pierdere ponderală, transpirații nocturne, hemoptizie, fatigabilitate, și scăderea poftei de mâncare.
Rezultatul testului cutanat tuberculinic de obicei pozitiv, care indică prezența infecției TB.	Rezultatul testului cutanat tuberculinic de obicei pozitiv, care indică prezența infecției TB.
Radiografia toracică este tipic normală.	Radiografia toracică este, de obicei, cu modificări patologice. Cu toate acestea, poate fi normală la persoanele cu imunosupresie avansată sau TB

	extrapulmonară.
Dacă sunt făcute, rezultatele examenelor microbiologice sunt negative.	De obicei, rezultatele examenelor microbiologice sunt pozitive. Cu toate acestea, pot fi negative la unele persoane cu TB extrapulmonară sau TB pulmonară limitată sau depistată timpurie.
Nu necesită tratament pentru TB activă, dar în unele cazuri este necesar tratamentul infecției tuberculoase latente.	Necesită tratament pentru TB activă.
Nu necesită izolare.	Pot necesita izolare .
Nu este un caz de TB activă.	Este un caz de TB activă.

Riscul progresării infecției tuberculoase latente spre boala TB

Circa 90% dintre persoanele infectate cu *M. tuberculosis* prezintă infecții asimptomatice latente (infecția tuberculoasă latentă). Aproximativ la 5% dintre persoanele care au fost infectați cu *M. tuberculosis* pe parcursul vieții, infecția latentă avansează la stadiul de tuberculoză activă, manifestată în primii doi ani după infectare și la 5% - mai târziu de 2 ani, pe parcursul vieții. Astfel, aproximativ la 10% din persoanele cu sistemul imun normal, care sunt infectați cu *M. tuberculosis* se va dezvolta boala TB, la un moment dat, în viața lor. Oricine care are infecția tuberculoasă latentă poate dezvolta boala TB, dar unii oameni au la risc mai mare decât alții. Infecția HIV este cel mai mare factor de risc pentru dezvoltarea bolii TB la persoanele cu infecția tuberculoasă latentă, din cauza sistemului imun slăbit. Pentru persoanele cu HIV, riscul dezvoltării TB active crește aproximativ cu 7-10% pe an. Copiii mai mici de 5 ani, de asemenea, au un risc crescut de progresare a infecției tuberculoase latente spre boala TB. De menționat, riscul de progresie a infecției spre boală este mai mare în primii 2 ani de la infectare.

Identificarea persoanelor cu risc crescut de îmbolnăvire prin TB

În general, persoanele cu risc de îmbolnăvire prin TB se împart în două categorii mari:

- cei care au un risc crescut de expunere la *M.tuberculosis*;
- cei cu afecțiuni clinice sau alți factori asociați cu un risc crescut de progresie a infecției tuberculoase latente spre boala TB.

Persoanele cu risc de expunere la *M.tuberculosis*:

- Contacte apropiate cu o persoană cunoscută cu TB infecțioasă.
- Persoanele care lucrează sau locuiesc în instituții cu oameni care au risc sporit de TB, cum ar fi spitalele specializate TB, aziluri, centre de găzduire temporară, adăposturi de noapte pentru persoane fără locuință, facilități corecționale sau facilități rezidențiale pentru pacienții cu infecția HIV/SIDA.

Persoanele cu risc crescut de progresare a infecției tuberculoase latente spre boala TB:

- Persoanele infectate cu HIV;
- Copii cu vârsta sub 5 ani;
- Persoanele care au fost recent infectate cu *M. tuberculosis* (în ultimii 2 ani);
- Persoanele cu antecedente de TB activă netratată sau tratată necorespunzător, inclusiv persoanele cu modificări fibroase pe radiografia toracică, coerente cu boala TB anterioară;
- Persoanele care sunt tratate cu medicamente imunosupresoare, cum ar fi factor de necroză tumorală alfa (TNF), corticosteroizi sistemici echivalenți cu/mai mare de 15 mg de prednisolon pe zi sau terapia medicamentoasă imunosupresivă după efectuarea transplantului de organe;
- Persoanele cu silicoză, diabet zaharat, ulcer gastroduodenal, insuficiență renală cronică, leucemie sau cancerul capului, gâtului, sau plămânului;
- Persoanele cu greutatea mai mică de 90% din greutatea lor corporală ideală;
- Fumătorii și persoanele care fac abuz de droguri și/sau alcool;

- Populații definite la nivel local ca având o incidență crescută a TB, inclusiv, populații cu venituri mici, ne acoperite cu servicii medicale.

DIAGNOSTICUL INFECȚIEI TUBERCULOASE LATENTE

Ca parte a evaluărilor de rutină, lucrătorii medicali trebuie să identifice și să testeze persoanele care prezintă un risc crescut de infecție prin TB sau risc crescut de îmbolnăvire prin TB, dacă sunt infectate. Diagnosticarea infecției tuberculoase latente reprezintă o etapă importantă în prevenirea reactivării infecției în special la persoanele cu risc crescut. Tratamentul specific infecției tuberculoase latente poate reduce semnificativ riscul de progresie către formele active de TB.

Testul tuberculinic ajută clinicienii să diferențieze persoanele infectate de persoanele neinfectate. Cu toate acestea, un rezultat negativ nu exclude diagnosticul de infecție tuberculoasă latentă sau TB activă. Deciziile cu privire la managementul medical nu se bazează numai pe rezultatele testului tuberculinic, dar trebuie să includă datele epidemiologice, anamnestice, precum și alte date clinice. Testări suplimentare sunt necesare pentru diagnosticarea TB active.

TESTUL TUBERCULINIC

Testul tuberculinic reprezintă o investigație specifică de caracter imunologic și are o valoare relativă în diagnosticul tuberculozei, deoarece testul doar constată infecția tuberculoasă, dar nu și maladia TB. Testul tuberculinic demonstrează existența stării de hipersensibilitate a organismului la proteinele bacililor tuberculoși, dobândită mai frecvent în rezultatul infectării cu *M.tuberculosis*, cu toate că hipersensibilitatea poate fi indusă și de bacilul Calmette-Guerin (BCG) după vaccinare sau infectarea cu micobacterii atipice. Substratul îl constituie limfocitele T sensibilizate și circulante în sânge, a căror activare în cascadă produce hipersensibilizare de tip întârziat. Dacă o persoană este infectată, o reacție de hipersensibilitate de tip întârziat poate fi detectată la 2 - 8 săptămâni după infectare. Testul tuberculinic provoacă o reacție inflamatorie cu infiltrat celular cutanat considerabil în locul inoculării tuberculinei. Această reacție este identificată ca o indurație vizibilă și palpabilă în locul inoculării și poate fi însoțită de eritem, edem și uneori de o reacție veziculo-necrotică și limfadenită regională.

Indicații pentru testul tuberculinic:

- Copii din contact cu bolnavi TB (contact familial sau cu rudele, la școală etc.);
- Copii cu semne clinice sugestive pentru TB;
- Copii cu risc sporit de infectare;
- Copii la admiterea în centre de plasament, școli auxiliare/de corecție, alte instituții cu risc.

Substanța folosită pentru testul tuberculinic se numește tuberculină. Tuberculina prezintă tuberculoproteină purificată (PPD) care nu conține bacili, ci doar produsele lor catabolice. Termenul de tuberculină a fost propus de Robert Koch în anul 1890, când a obținut extract din tulpina *M.tuberculosis*, în încercarea de a descoperi vaccinul TB. Acest extract este cunoscut ca tuberculina veche (old tuberculin). PPD (purified protein derivative) a fost preparat de Seibert în anul 1934. În anul 1951 acest PPD a fost adoptat de OMS ca standard internațional. Există diferite tipuri de tuberculină: „old tuberculin”, PPD-RT21, PPD-RT23, PPD-CT68, PPD-IC65, IP48 Pasteur. Cel mai frecvent utilizat în lume și recomandat de OMS este PPD-RT23. Se dozează în unități tuberculine UT. **Tuberculina nu este vaccin!**

Intradermoreacția la tuberculină IDR Mantoux 2 UT

În anul 1908 Mantoux a descris intradermoreacția cu „old tuberculin”, acest test este cunoscut acum ca proba Mantoux. IDR Mantoux 2UT este una dintre cele mai frecvente probe în practica medicinei generale.

Tehnica probei Mantoux cu 2UT PPD-L

Materiale necesare:

- tuberculina (se verifică valabilitatea și calitatea produsului);
- seringi tuberculine 1ml, divizate în 0,10 ml cu ace speciale de calibru 27 pentru injecții intradermice de unică folosință;
- soluție dezinfectantă (alcool 70% sau alcool eter);

- vată.

Locul administrării – suprafața anterioară a treimii medii de mijloc a antebrațului.

Tehnica introducerii – după o dezinfectare în prealabil a tegumentelor cu alcool de 70%, se introduce strict intradermic 0,1 ml (2UT) de PPD.

În momentul inoculării se formează o papulă cu aspect de „coajă de portocală” cu dimensiuni de 5-6 mm, care dispare peste 10 minute. Reacția la PPD apare de obicei peste 5 - 6 ore după injectare, atinge un maximum la 48 - 72 ore, și dispare într-o perioadă de câteva zile. Cu toate acestea, reacțiile pozitive de multe ori persistă până la 1 săptămână sau mai mult.

Citirea și interpretarea reacțiilor IDR Mantoux 2 UT se face la 48 - 72 ore de la administrare, luând în considerație doar dimensiunile indurației palpabile, excluzând reacțiile eritematoase simple. Se măsoară în milimetri (mm), cel mai mare diametru transversal al reacției, cu ajutorul unei rigle transparente. După 4-7 zile reacția dispare, lăsând o ușoară pigmentare și descuamare furfuracee locală. Introducerea incorectă a produsului subcutan îngreunează interpretarea, în măsurarea reacțiilor, deoarece determină într-o măsură mai mare apariția edemului inflamator în detrimentul indurației specifice.



Fig. 4. IDR Mantoux



Corect.



Incorect. Se măsoară numai papula.

Reacția organismului la tuberculină poate fi:

- **generală** – febră, astenie, artralgie, modificări patologice în sânge; aceste semne se mențin 1-2 zile;
- **focală** – poate avea loc la introducerea subcutanată a tuberculinei în cazuri de tuberculoză activă. Ea se manifestă prin apariția sau creșterea tusei, sputei, durerilor toracice;
- **locală** – în locul introducerii tuberculinei observăm eritem, o papulă dermică, vezicule.

Reacția locală se consideră:

I. Negativă:

1. Prezența unui punct doar la locul inoculării tuberculinei.
2. Prezența hiperemiei.
3. Prezența papulei până la 4 mm (inclusiv) la cei nevaccinați și până la 9 mm (inclusiv) la cei vaccinați.

II. Pozitivă:

1. Prezența papulei de la 5 mm la nevaccinați și de la 10 mm la cei vaccinați, respectiv până la 16 mm (inclusiv) la copii și până la 20 mm (inclusiv) la maturi.

III. Hiperergică:

1. Diametrul papulei – 17 mm și mai mare la copii și adolescenți; 21 mm și mai mare la maturi.
2. Reacția veziculonecrotică.
3. Limfangită și/sau adenopatie regională.

Evidența testărilor tuberculice se consemnează în Fișa de dezvoltare a copilului (Formular nr. 112/e) și în Registrul de evidență a vaccinărilor (Formular nr. 063-1/e)!

IDR Mantoux 2 UT pozitivă, apărută pentru prima dată în urma primoinfecției tuberculoase, se numește **viraj tuberculinic**.

Pacienții cu IDR Mantoux 2 UT negativă, „anergie pozitivă”, se consideră persoane neinfectate. *O reacție negativă la PPD-L sugerează o afecțiune netuberculoasă, dar nu exclude tuberculoza activă.*

La 25% din persoane infectate cu *M.tuberculosis*, testul tuberculinic poate fi negativ în timpul diagnosticării. Anergia negativă este caracteristică pentru bolnavii cu tuberculoză avansată, cancer, HIV

infecțai, infecții virale (gripa, rujeola, tusea convulsivă) etc. O reacție negativă poate fi și la persoanele infectate care se află în perioada antialergică.

Reacții fals-negative pot fi determinate de:

- **Factorii care se referă la persoana supusă testării:** febra de orice origine, malnutriția, infecțiile virale: HIV, parotidită epidemică, varicela, rujeola, infecțiile bacteriene: formele severe ale tuberculozei, lepra, febra tifoidă, tusea convulsivă, bruceleza, vaccinarea recentă cu virusuri vii: rujeola, varicela, parotidită, poliomielita, infecțiile micotice severe, insuficiența renală cronică, leucemiile, limfoamele, boala Hodgkin, sarcoidoza, nou-născuții sau vârstnicii, stările de șoc (chirurgical, traumatic, arsuri grave), tratamentul cortizonic, citostatic;
- **Factorii care se referă la managementul produsului tuberculinic:** inactivarea tuberculinei (nerespectarea condițiilor de păstrare), diluții improprii, denaturările biochimice;
- **Factorii care se referă la metoda de administrare:** doza introdusă a fost mai mică, introducerea subcutanată, sângerarea, tamponarea energetică după injectare;
- **Factorii care se referă la interpretarea rezultatelor:** lipsa experienței, erorile de citire.

Din grupelor infectate cu tuberculoză fac parte persoanele cu IDR Mantoux 2 UT pozitivă sau hiperergică. *Reacția pozitivă sau hiperergică este markerul infecției tuberculoase fără corelație cu tuberculoza activă.*

Rezultatele fals pozitive a IDR Mantoux 2UT pot fi în cazurile:

- Vaccinării cu vaccin cu bacili Calmette-Guerin (BCG);
- Infectarea cu micobacterii nontuberculoase;
- Efectul booster;
- Erori de citire.

Efectul booster – s-a constatat că repetarea testului tuberculinic la intervale scurte poate genera creșterea intensității reacției.

Interpretarea rezultatelor IDR Mantoux cu 2 UT în condițiile vaccinării BCG a copiilor necesită promovarea diagnosticului diferențial între alergia organismului la infecția naturală și cea postvaccinală.

Tabelul 4

Diagnosticul diferențial între alergia la infecția naturală și postvaccinală

Criteria	Alergia la infecția naturală	Alergia postvaccinală
Contactul bacilar	Prezent	Absent
Dimensiunile papulei	>12 mm, dispare peste 2-3 săptămâni	< 12 mm, dispare peste o săptămână
Culoarea papulei	Roșie, cu nuanță violacee	Roză
Dinamica IDR Mantoux 2UT	Stabilă sau în creștere	În descreștere
Vaccinarea BCG	Efectuată de mult	Recentă
Cicatricea postvaccinală	< 4 mm	4-8 mm
Reacții paraspecifice	Prezente	Absente

Testul tuberculinic nu are contraindicații.

Se recomandă amânarea efectuării testului tuberculinic în următoarele cazuri:

1. Boli infecțioase acute.
2. Boli cronice în faza de acutizare.
3. Perioada de convalescență.
4. Stări alergice.
5. Erupții dermice.
6. O lună de zile după orice vaccinare.

Toate persoanele cu IDR Mantoux 2UT pozitivă trebuie să fie examinate la tuberculoză fără a lua în considerație dacă au fost sau nu vaccinați BCG. Toate persoanele cu simptome caracteristice tuberculozei trebuie să fie examinate fără a lua în considerație rezultatele probelor tuberculince.

Testul cutanat la tuberculină a fost pînă nu demult singura metodă practică pentru detectarea infecției latente cu *M. tuberculosis*. Deși, larg folosit, testul la tuberculină prezintă o serie de limitări, s-a constatat ca aceasta metodă pune probleme serioase prin reacțiile fals pozitive care pot apărea atît în infecțiile cu micobacterii netuberculoase, cat și în urma vaccinării cu bacilul Calmette-Guérin.

Noi abordări în diagnosticul infecției tuberculoase latente

Pe lângă metodele clasice de diagnostic a tuberculozei umane, tehnicile de imunitate celulară au devenit o provocare în diagnosticul rapid al infecției tuberculoase, însă, la ora actuală, costurile sunt crescute și accesibilitatea este redusă.

Există două teste IGRA (*Interferon gamma releasing assay*) disponibile în lume:

- QuantiFERON-TB TB Gold (Cellestis),
- T-SPOT.TB (Oxford Immunotec).

Aceste teste măsoară eliberarea interferonului- γ (IFN- γ) și sunt utilizate pentru diagnosticul infecției tuberculoase latente. Ele au ca principiu, faptul că celulele T sensibilizate anterior la antigene bacilare produc niveluri înalte de INF- γ când are loc o nouă expunere la antigenelor micobacteriene.

Testul “QuantiFERON-TB Gold” este un test de laborator efectuat din sânge, utilizând antigenelor specifice CFP-10, ESAT-6 și TB 7.7, care sunt prezente numai la *M.tuberculosis*, are înaltă specificitate (peste 99%) și sensibilitate (95%), fiind eliminate astfel reacțiile fals pozitive, întâlnite la testul Mantoux. Acest test folosește antigenelor specifice pentru a stimula limfocitele T din sangele pacientului. Dacă a existat o expunere anterioară la *M. tuberculosis*, limfocitele T vor produce γ -interferon (INF-gamma). Determinarea cantitativă a γ -interferonului eliberat se face printr-o metodă imunoenzimatică înalt sensibilă (ELISA). Oferă rezultate destul de rapid – maxim 24 ore. Rezultatul pozitiv - cantitatea de γ -interferon eliberată ≥ 0.35 UI/mL. Un rezultat pozitiv indica o infecție cu *M. tuberculosis*. Pot apărea rezultate fals-pozitive, în cazul prezenței de micobacterii non-tuberculoase (*M. kansasii*, *M.szulgai* și *M.marinum*).

Testul “QuantiFERON-TB Gold” o metodă de detectare a infecției cu *M. tuberculosi*, care este intr-adevăr capabilă sa surmonteze problema vaccinării BCG și a infecțiilor micobacteriene netuberculoase. Se exclude și efectul de “booster” (de sensibilizare și accentuare a reacției) la repetarea testului, care poate sa apară în cazul testului la tuberculină. De asemenea, rezultatele la “QuantiFERON-TB Gold” sunt mult mai obiective, fără să intervină erori în citire și interpretare.

În majoritatea cazurilor, diferențierea dintre o infecție tuberculoasă latentă și una activă nu este posibilă cu acest test. În cazul suspiciunii clinice de tuberculoză activă rămân valabile toate metodele de diagnostic microbiologic (microscopie, cultura) și de biologie moleculară. Fiecare rezultat trebuie interpretat în contextul clinic și epidemiologic al pacientului.

În cazul testului **T-SPOT.TB**, celulele mononucleate din sângele periferic sunt incubate cu antigene de MTB, iar numărul de celule T care au produs INF- γ este determinat prin reacția ELISPOT. Sensibilitatea testului este 92-96% și specificitatea – 99,9%. Rezultatul este disponibil peste 24 ore. Rezultatele sunt determinate prin numărarea de spoturi în test, care sunt numărate direct vizual, folosind o lupă, un stereomicroscop, un elispot cititor sau dintr-o imagine digitală capturată de la un microscop. Aceste pete albastru-închis sunt numărate, și în funcție de cât de multe dintre ele sunt prezente, proba este înregistrată ca fie pozitivă sau negativă

DEPISTAREA ȘI DIAGNOSTICUL TUBERCULOZEI

Tuberculoza afectează preponderent plămânii - în peste 80 - 85% cazuri. La adult tuberculoza pulmonară este deseori microscopic pozitivă și, prin urmare, infecțioasă. Identificarea suspecților de tuberculoză pulmonară trebuie efectuată cât mai precoce posibil, pentru a preveni răspândirea infecției. Dacă persoanele cu simptomele sugestive pentru TB nu sunt identificate, un număr considerabil de bolnavi cu tuberculoză pulmonară infecțioasă nu vor fi depistați în termeni oportuni și vor continua să răspândească infecția în societate. Lucrătorii asistenței medicale primare (AMP) sunt primii care au contact cu pacientul care are simptome sugestive TB. Rolul lor primordial constă în identificarea și depistarea cât mai precoce a

persoanelor cu simptome sugestive pentru tuberculoză și trimiterea lor la ftiziopneumologi, astfel contribuind la depistarea precoce, diminuarea răspândirii infecției și, respectiv, micșorarea numărului cazurilor de TB.

Depistarea (screening-ul) tuberculozei

Obiectivul principal al depistării (screening-ului) a TB active constă în asigurarea depistării precoce a TB și inițierea promptă a tratamentului, cu scopul final de a reduce riscul rezultatelor slabe a tratamentului, formarea sechelelor și consecințelor sociale și economice negative ale TB, și contribuirea la reducerea transmiterii TB.

Screening-ul TB trebuie să respecte principiile etice stabilite pentru screening-ul bolilor infecțioase, respectarea drepturilor omului, minimizarea riscului disconfortului, durerii, stigmatizării și discriminării.

Organizarea depistării trebuie să permită identificarea surselor de infecție din comunitate. Principala metodă de depistare a TB la nivelul medicinei primare este metoda **pasivă**, care include identificarea persoanelor simptomatice în momentul adresării la lucrătorul medical. A doua metodă de depistare a pacienților cu tuberculoză este cea **activă**, care include examinarea radiologică la adulți (radiografia pulmonară standard) din grupele periclitate și cele cu risc sporit de îmbolnăvire. Copiii se examinează prin testarea tuberculinică (la necesitate radiografia pulmonară).

Depistarea activă a TB (screening-ul sistematic)

Screening-ul sistematic pentru TB activă (depistarea activă a TB) este definit ca identificarea sistematică a persoanelor cu suspiciune de TB activă, într-un grup țintă predeterminat, cu ajutorul testelor, examinărilor sau altor proceduri, care pot fi aplicate rapid. Testele de screening, examinările sau alte proceduri trebuie să distingă, în mod eficient, persoanele cu o probabilitate mare de a avea TB activă, de cei care este puțin probabil să aibă TB activă. Printre cei a căror screening este pozitiv, diagnosticul trebuie să fie stabilit cu ajutorul unui test sau a mai multe teste de diagnostic, evaluări clinice suplimentare, care au împreună o precizie mai mare.

Screening-ul sistematic pentru TB activă se va efectua anual persoanelor din grupele cu risc sporit de îmbolnăvire de TB, persoanelor ce necesită vigilență sporită privind tuberculoza și celor din categoriile periclitante (personalul din sectoare speciale, cu risc de transmitere a tuberculozei).

Grupul de risc este orice grup de persoane în care prevalența sau incidența TB este semnificativ mai mare, decât în populația generală.

Grupurile cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză, la care se efectuează obligatoriu radiografia pulmonară standard (digitală sau convențională):

- Contactii, adulții și copii, cu pacienții de tuberculoză pulmonară, depistați în cadrul anchetei epidemiologice;
- Persoane cu sechele posttuberculoase;
- Persoane cu infecția HIV;
- Persoane cu imunitate compromisă, care efectuează tratament imunosupresiv;
- Pacienți cu afecțiuni psihice din colectivități, în scopul internării.

Notă: La adolescenții din grupurile cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză se efectuează și IDR Mantoux 2UT.

Tabelul 5

Persoanele care necesită vigilență sporită privind tuberculoza	
Contactii cu bolnavii de tuberculoză	Contactii cu bolnavii de tuberculoză*.
Persoanele cu risc sporit TB, condiționat de factorii sociali	Persoanele din categoriile social defavorizate (persoanele fără loc stabil de trai, șomerii, inclusiv zilierii, migranții interni și externi, refugiații externi, persoanele cu venituri mici).
Persoanele cu risc sporit	Persoanele cu sechele posttuberculoase*.

TB, condiționat de factorii medicali	Persoanele cu maladii pulmonare cronice nespecifice și fumători activi.
	Persoanele cu consum abuziv de alcool, consumatorii de droguri.
	Persoanele care suferă de diabet zaharat.
	Persoanele cu insuficiența renală cronică.
	Persoanele cu gastrectomie sau by-pass jejunoleal.
	Persoanele care traiesc cu HIV* .
	Persoanele cu tratamente imunosupresive (corticoterapie, radioterapie, citostatice, AINS)* .
	Persoanele cu afecțiuni psihice (la momentul internării)*.
	Gravidele cu simptome sugestive pentru TB.
	Lauzele cu simptome sugestive pentru TB.
	Copiii nevaccinați BCG .
Rezidenții și angajații instituțiilor cu regim închis și semiînchis	Rezidenții, angajații instituțiilor: închisori, aziluri, instituții de îngrijiri paliative, centre de plasament, instituțiile specializate FP) .
Nota. *Grupurile cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză, la care se efectuează obligatoriu radiografia pulmonară standard (digitală sau convențională). În dependență de situația epidemiologică din teritoriu, conducătorul instituției va reorganiza și ajusta grupele cu risc sporit de îmbolnăvire cu tuberculoză, prin examinări „țintite”.	

- Persoanele care necesită vigilență sporită privind tuberculoza, vor fi supuse anual evaluărilor clinice, privind prezența simptomelor sugestive pentru tuberculoză.
- În cazurile când în urma evaluării clinice au fost depistate simptomele sugestive pentru tuberculoză va fi efectuată radiografia pulmonară standard.
- Persoanele cu modificări radiologice sugestive pentru tuberculoză vor fi evaluate pentru TB activă.

Personalul din sectoare speciale, cu risc de transmitere a tuberculozei (categorii pereclitante):

- Personalul din instituțiile medico-sanitare:
 - ✓ personalul medical din secții de nou-născuți, spitale (secții) de pediatrie;
 - ✓ personalul medical din centrele de reabilitare și recuperare/plasament pentru copii.
- Personalul din instituțiile de învățământ:
 - ✓ personalul din instituțiile de educație antepreșcolară și învățământ preșcolar;
- Personalul din instituțiile de învățământ primar.

Notă: Radiografia pulmonară standard (digitală sau convențională) pentru persoanele din categoriile pereclitante se efectuează la angajare și anual – în cadrul examenelor medicale, conform indicațiilor medicale.

Contingentele pereclitante sunt examinate pentru prevenirea răspândirii tuberculozei de către angajații din aceste instituții.

Screening-ul sistematic pentru TB activă include:

- Istoricul complet al persoanei.
- Examenul clinic.
- IDR Mantoux 2UT la copii și adolescenți.
- Radiografia pulmonară standard (digitală sau convențională) la adulți și adolescenți.

Atribuțiile lucrătorilor AMP în depistarea activă a tuberculozei:

- ✓ **Să formeze** grupele cu risc sporit de îmbolnăvire cu tuberculoză, în conformitate cu legislația în vigoare și cerințele PCN „Tuberculoza la adult”, PCN „Tuberculoza la copil”;
- ✓ **Să examineze** activ grupele cu risc sporit de îmbolnăvire cu tuberculoză;
- ✓ **Să formeze** grupele persoanelor care necesită vigilență sporită privind tuberculoza și la necesitate să-i examineze;
- ✓ **Să examineze** activ contingentele pereclitante.

Activități derulate la nivelul asistentei primare:

- **Examinați** clinic, o dată la 6 luni, adulții și copiii din grupurile cu risc sporit de îmbolnăvire prin TB, pentru depistarea simptomelor/semnelor sugestive pentru TB;
- **Referiți** suspectii la examenul microscopic al sputei la BAAR și radiografia pulmonară standard (digitală sau convențională), în cazul prezenței simptomelor/semnelor sugestive pentru TB;
- În cazul absenței semnelor clinice, **referiți** adulții și adolescenții la radiografia pulmonară standard (digitală sau convențională) și copiii la testul cu tuberculină, nu mai rar de o dată în 12 luni. Copiii din grupurile de risc sporit de îmbolnăvire cu TB se examinează prin testul cu tuberculină și, la necesitate, prin examenul radiologic OCT;
- **Examinați** clinic anual, persoanele care necesită vigilență sporită privind tuberculoza, pentru depistarea simptomelor/semnelor sugestive pentru TB;
- **Referiți** persoanele care necesită vigilență sporită cu simptomele sugestive pentru tuberculoză, la radiografia pulmonară standard (digitală sau convențională);
- **Referiți** persoanele care necesită vigilență sporită, privind tuberculoza, cu modificări radiologice sugestive pentru tuberculoză, la examenul microscopic la BAAR;
- **Examinați** clinic la angajare și o dată în an persoanele din contingentele pereclitante, pentru depistarea simptomelor/semnelor sugestive pentru TB;
- **Referiți** persoanele din contingentele pereclitante la radiografia pulmonară standard (digitală sau convențională) la angajare și o dată pe an;
- **Referiți** persoanele cu simptome sugestive pentru TB din contingentele pereclitante, la examenul microscopic al sputei la BAAR și examenul radiologic al cutiei toracice, în cazul prezenței simptomelor/semnelor sugestive pentru TB.

Depistarea pasivă a TB (screening-ul simptomaticilor)

Depistarea pasivă a TB este o examinare sistematică în identificarea persoanelor cu simptome sugestive pentru TB, care se face sistematic pentru toate persoanele ce solicită asistență medicală, într-o instituție medicală. Screening-ul simptomaticilor este o activitate ce revine atât medicilor din rețeaua de asistență medicală primară, cât și celor de diverse alte specialități. Avantajele depistării pasive constau în accesibilitate, cost redus, posibilă precocitate diagnostică, eficiență ridicată, constituind primul filtru de depistare clinică.

Depistarea pasivă a TB implică:

1. persoana cu TB activă care se confruntă cu simptome, pe care le recunoaște ca fiind grave;
2. persoana care se prezintă de sine stătător la o instituție medicală;
3. lucrătorul medical care evaluează corect persoana ce prezintă simptome sugestive pentru TB;
4. utilizarea cu succes a algoritmului de diagnostic deplin cu sensibilitate și specificitate suficientă.

Mai mult de 90% din pacienții cu afectare pulmonară rapid progresivă au unul sau mai multe simptome clinice. Aceste simptome apar imediat după debutul bolii, determinând mulți bolnavi de

tuberculoză să ceară sfatul medical. Simptomele tuberculozei pot fi depistate la pacienții care nu cunosc semnele tipice de TB și care se prezintă la o unitate de medicină primară pentru tratamentul altor afecțiuni.

Cel mai comun și constant simptom este tusea (95% cazuri), cu durata de cel puțin 2 - 3 săptămâni. Persoanele care prezintă acest semn clinic necesită urgent examinarea microscopică a sputei. Sputa apare, preponderent, în formele distructive de tuberculoză pulmonară. Sputa purulentă și/sau majorarea cantității ei pe parcurs sugerează progresarea tuberculozei pulmonare. Asocierea hemoptiziei/hemoragiei indică necesitatea diagnosticului diferențial cu: cancer pulmonar, boala bronșiectatică.

Tusea poate fi însoțită și de alte semne clinice: astenie; febră, subfebrilitate; transpirații nocturne; inapetență; pierdere ponderală - simptom frecvent și constant; hemoptizie, hemoragie; dispnee - indice frecvent în tuberculoza pulmonară: progresivă; permanentă (în fiecare zi); variază de la o senzație ușoară în timpul eforturilor fizice marcate, până la insuficiență respiratorie severă în repaus; se intensifică la efort fizic, infecții respiratorii.

Un pacient cu tuberculoză extrapulmonară poate avea simptome generale: scădere ponderală, febră, transpirații nocturne. La aceste semne se adaugă simptomatologia organului afectat. Odată ce pacientul prezintă simptome caracteristice tuberculozei extrapulmonare el necesită să fie îndreptat la medicul ftiziopneumolog. Diagnosticul tuberculozei extrapulmonare ține de responsabilitatea specialistului de organ, fiind susținut, în special, de examenul histopatologic. Diagnosticul TB extrapulmonare este dificil și se face prin excluderea altor condiții patologice de către medicii din specialitățile implicate. În cazul în care există localizări multiple, dintre care cel puțin una pulmonară, primează diagnosticul de TB pulmonară. Cele mai frecvente localizări extrapulmonare ale TB sunt: pleurezia TB, limfadenita TB, TB osteo-articulară, TB urogenitală, pericardita TB, TB peritoneala și ascita TB, TB gastro-intestinală, laringita TB, TB oculară, meningita TB.

Dacă la acestea se adaugă și eventuale informații epidemiologice privind proveniența din focar actual sau din trecut de tuberculoză, suspiciunea clinică este mai valoroasă.

Este important ca membrii familiilor ce au fost în contact cu pacienții microscopic pozitivi și cu simptome de tuberculoză, să fie îndreptați la medicul ftiziopneumolog pentru o examinare mai detaliată.

Cunoașterea simptomatologiei tuberculozei are un rol decisiv în depistarea precoce a bolii. Lucrătorii AMP, la depistarea unui pacient cu simptome sugestive de tuberculoză sau cu un examen radiologic pulmonar anormal, direcționează pacientul către un medic specialist (ftiziopneumolog), care va efectua examinările necesare pentru a infirma sau confirma tuberculoza.

De reținut: Persoanele cu tuberculoză pot rămâne asimptomatice.

Depistarea pacienților cu simptome clinice caracteristice tuberculozei este sarcina medicului de familie și a fiecărui lucrător medical indiferent de specialitatea pe care o prestează.

Diagnosticul definitiv de TB se stabilește de către medicul de specialitate - ftiziopneumolog, în baza investigațiilor clinice, epidemiologice, microbiologice, radiologice.

Activități derulate la nivelul asistenței medicale primare:

- **Identificați și referiți** cazurile suspecte de tuberculoză la examenul microscopic al sputei la BAAR și examenul radiologic al cutiei toracice;
- **Referiți** pacientul la ftiziopneumolog pentru control de specialitate, în caz de necesitate;
- **Înregistrați** într-un registru special cazurile suspecte de tuberculoză și urmărește efectuarea de către acestea a controlului de specialitate indicat de medicul ftiziopneumolog.

Pentru examinarea pacientului cu simptome sugestive TB este necesar să:

1. **Obțineți** un istoric medical complet, inclusiv date sociale, familiale, medicale și profesionale. Și în plus, expunerea la tuberculoză, simptomele de tuberculoză, istoricul de tuberculoză și prezența factorilor de risc pentru infecția sau boala tuberculoasă sunt elemente importante în depistarea TB.

Obținerea istoricului medical al pacientului cu simptome sugestive TB

<p>Simptome de TB</p>	<p>Stabiliți dacă pacientul are unul dintre următoarele simptome de tuberculoză pulmonară. Acestea includ:</p> <p>Sindromul de intoxicație ("sindrom de impregnație bacilară") – subfebrilitate cu caracter intermitent (37 - 38°C), astenie, inapetență, scădere în greutate inexplicabilă, transpirații predominant nocturne, insomnie, nervozitate, disconfort subiectiv, ș.a.</p> <p>Sindromul bronho-pulmonar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tusea este cel mai frecvent simptom al tuberculozei. Tusea persistentă mai mult de 2 -3 săptămâni inițial seacă, ulterior devenind în câteva săptămâni productivă cu spută mucoidă, mucopurulentă sau purulentă, hemoptizie (spută hemoptoică sau hemoptizie patentă); • Sputa (identificarea caracterului și volumului este obligatoriu). În majoritatea cazurilor se constată în formele distructive de TB pulmonară. Cantitatea expectorată oscilează de la cantități neînsemnate, pînă la 200 - 300 ml, cu caracter seros sau purulent, cîte odată fetid; • Dispneea – indicele frecvent în TB P: (progresivă, permanentă (în fiecare zi); variază de la o senzație ușoară în timpul eforturilor fizice marcate pînă la insuficiență respiratorie severă în repaus; se intensifică la efort fizic, infecții respiratorii; survine cîte odată din primele zile după apariția tusei); • Durerea toracică cu caracter pleuritic apare uneori la pacienții cu leziuni parenchimotoase subpleurale, dar mai poate fi o consecință a suprasolicitării musculare datorate tusei persistente. Junghiul toracic este o durere vie, localizată, acută și superficială, exagerată de tuse și de respirație profundă. Se întâlnește în pleurite, pleurezii, congestii pulmonare etc. O durere vie, atroce, care imobilizează toracele și oprește respirația, însoțită de stare de colaps, se întâlnește în pneumotoraxul spontan și în embolia pulmonară. • Hemoptizia – sputa cu striuri de sînge. <p>Stabiliți dacă pacientul are unul dintre simptomele generale sau locale de tuberculoză extrapulmonară:</p> <p>Sindrom de intoxicație ("sindrom de impregnație bacilară") – subfebrilitate cu caracter intermitent (37 - 38°C), astenie, inapetență, scădere în greutate inexplicabilă, transpirații predominant nocturne, insomnie, nervozitate, disconfort subiectiv, ș.a</p> <p>Simptome locale în funcție de organul afectat, de exemplu:</p> <p>Afectarea ganglionilor limfatici periferici: adenopatie, supurație, uneori cu drenare;</p> <p>Tuberculoza articulară: durere, tumefiere și supurație la nivelul articulațiilor;</p> <p>Meningita tuberculoasă (de obicei, la copii): cefalee, febră, rigiditatea cefei și somnolență.</p>
<p>Expunerea la TB</p>	<p>Stabiliți dacă pacientul (în prezent sau în trecut) locuiește, muncește sau își petrece timpul cu o persoană care are tuberculoză sau simptome de tuberculoză.</p>
<p>Istoricul de TB</p>	<p>Stabiliți dacă pacientul a mai fost diagnosticat vreodată cu TB – infecție sau boală.</p> <p>Dacă pacientul are un istoric de TB, trebuie luată în considerare posibilitatea recidivei.</p>

	<p>Această informație va fi esențială pentru stabilirea schemei potrivite a regimului de chimioterapie de către medicul fiziopneumolog.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacienții au un risc crescut de rezistență dobândită la unul sau mai multe medicamente antituberculoase din schema standard. - Riscul cel mai mare este atunci când regimul prescris în trecut a fost necorespunzător sau când pacientul nu a respectat tratamentul recomandat.
Factorii de risc pentru TB	Stabiliți dacă pacientul aparține unuia sau mai multor grupe cu risc sporit pentru dezvoltarea tuberculozei.

2. Efectuați examenul obiectiv – datele obiective în formele TB incipiente sunt sărace; în cazurile tardiv depistate cu procese extinse, valoarea examenului fizic crește.

- Starea generală .
- Date percutorii, palpatorii și stetoacustice.
- Reacții paraspecifice (eritem nodos pe gambe, cherato-conjunctivita flictenuloasă etc., preponderent la copii).
- Adenopatie regională .

Notă: În majoritatea cazurilor de tuberculoză pulmonară se constată o discrepanță accentuată între datele auscultative scunde sau lipsa lor și caracterul masiv al afecțiunilor pulmonare la examenul radiologic.

3. Referiți pacientul la fiziopneumolog, unde diagnosticul de tuberculoză va fi confirmat sau infirmat.

4. Examenul paraclinic:

- Diagnosticul microbiologic.
- Testul tuberculinic la copii.
- Examenul radiologic.
- Testul la HIV
- Investigații clinice de laborator.

Algoritmul examinării microbiologice cu scop de diagnostic a pacienților cu simptomele clinice caracteristice tuberculozei (vezi anexa 1).

Acest algoritm prezintă o imagine completă a tuturor pașilor necesari pentru depistarea și diagnosticarea tuberculozei. Unele dintre aceste acțiuni sunt efectuate în serviciile specializate în tuberculoză unde poate fi pus diagnosticul, dar sunt prezentate, așa încât, să poată fi văzut întreg contextul desfășurării activităților furnizorilor de servicii de asistență medicală primară.

Se recomandă consultația FP în cazul:

- Necesității confirmării diagnosticului de TB.
- Dificultăților în diagnosticul diferențial.
- Recidivelor de TB.
- Pacienților cu TB cu eșec în tratament.
- Necesității evaluării criteriilor de spitalizare.
- Necesității expertizei vitalității.

DIAGNOSTICUL MICROBIOLOGIC

Depistarea micobacteriei tuberculozei este elementul esențial pentru:

- diagnosticul TB la persoanele cu simptome clinice;
- diagnosticul diferențial al modificărilor pulmonare radiologice;

- urmărirea evoluției clinice și a eficacității tratamentului;
- aprecierea sensibilității agentului patogen la preparatele antituberculoase și corijarea schemelor de tratament;
- evaluarea vindecării;
- aprecierea contagiozității unui caz de boală.

Metode microbiologice de depistare, izolare și testare a sensibilității *M.tuberculosis*

1. Examenul microscopic:

- Colorarea Ziehl-Neelson;
- Colorarea cu fluorocromi (auramin-rodamină).

2. Examenul bacteriologic (examenul prin cultură):

- Însămânțarea pe medii nutritive solide (Lowenstein-Jensen);
- Cultivarea micobacteriilor pe medii lichide (BACTEC MGIT, MB/BacT).

3. Metode molecular-genetice:

- Metoda molecular-genetică - GenoType® MTBDRplus; GenoType® MTBDRs/;
- Metoda molecular-genetică - Gene Xpert MTB/RIF;
- Metoda molecular-genetică BD ProbeTec™.

4. Metode biologice

Examenul microscopic

Examenul microscopic se efectuează în tuberculoză cu scopul:

- depistării unor bolnavi noi, eliminatori de bacili și pentru diagnosticul precoce al TB,
- monitorizării bacteriologice a bolnavilor cu diagnosticul de tuberculoză confirmat în dinamică și verificarea eficacității tratamentului.

Punerea în evidență la microscop a micobacteriilor se bazează pe proprietatea comună a tuturor speciilor genului *Mycobacterium*, acido-alcool-rezistența. Din punct de vedere epidemiologic, examenul microscopic are o importanță deosebit de mare, deoarece permite identificarea rapidă a surselor de mare infecție. Gradul de infecțiozitate al bolnavilor de tuberculoză este, în mare măsură, legat și de numărul de bacili eliminați. Rapiditatea prin care se pune diagnosticul prin examen microscopic permite instituirea la timp a tratamentului, ca și luarea măsurilor de profilaxie în focarele cele mai periculoase din punct de vedere epidemiologic.

În cursul tratamentului cu medicamente antituberculoase la bolnavii baciliferi, examenul microscopic este metoda care permite aprecierea cantitativă a scăderii numărului de bacili și al negativării. Aceste rezultate reprezintă criteriul cel mai important în urmărirea eficienței terapiei, în primele luni ale tratamentului. Persistența rezultatului pozitiv este un criteriu al ineficienței tratamentului și un semn de depistare precoce al apariției rezistenței. Valoarea examenului microscopic pentru controlul bacteriologic în primele luni ale terapiei este foarte mare, fiind o metodă mai eficientă decât însămânțarea în această perioadă. Metodele cunoscute de examen microscopic sunt:

- **colorarea frotiului prin metoda Ziehl-Neelsen** și examinarea la microscop obișnuit;
- **colorarea cu substanțe fluorocrome** și examinarea cu ajutorul microscopiei fluorescente.

Examenul microscopic al sputei la BAAR are o valoare exclusivă în diagnosticul precoce al tuberculozei. Acesta este superior altor metode prin confirmare rapidă, cost redus, accesibilitate majoră. Dar are și unele dezavantaje - sensibilitatea redusă și necesitatea corectitudinii în executare.

Metoda microscopică permite detectarea micobacteriilor în prezența a mai mult de 5 000 – 10 000 de corpi microbieni într-un ml de material. Această cantitate de micobacterii se conține în sputa bolnavilor cu forme avansate în progresie, pe când în stadiul inițial al maladiei, în lipsa destrucției țesutului pulmonar cantitatea micobacteriilor eliminată de bolnav este sub limita de detectare prin metoda microscopică.

Astfel, la majoritatea bolnavilor care elimină o cantitate neînsemnată de micobacterii screening-ul primar menționat, mai su, este insuficient pentru depistarea procesului tuberculos și trebuie suplimentat cu metode mai sensibile.

Examenul prin cultură

Metoda culturii cu testarea sensibilității M.tuberculosis este utilizată în scopul:

- diagnosticului diferențial al tuberculozei;
- testării sensibilității agentului patogen la preparatele antituberculoase;
- confirmării exacte a naturii tuberculoase a maladiei;
- determinării apartenenței taxonomice a agentului patogen.

Izolarea micobacteriilor tuberculozei are particularitățile sale. Ele constau în multiplicarea excesiv de lentă a micobacteriilor – timpul de divizare a celulei microbiene constituie 18 – 20 ore. Aceasta necesită un termen îndelungat de incubație, pentru a obține creșterea vizibilă a coloniilor. Termenul îndelungat de incubație dictează necesitatea respectării unui șir de reguli, pentru a păstra viabilitatea celulelor și proprietăților de creștere a mediului nutritiv.

Avantajele principale în aplicarea culturii:

- Metoda de cultivare este cu mult mai sensibilă decât microscopia;
- Permite izolarea culturii pure de micobacterii;
- Permite diferențierea tipului de micobacterii;
- Permite tipizarea micobacteriilor în cadrul *M tuberculosis complex*;
- Permite determinarea exactă a etiologiei procesului specific;
- Testarea sensibilității agentului patogen izolat la preparatele specifice.

Metode microbiologice de diagnostic prin cultură pe medii solide (Lowenștein-Jensen)

Coloniile tulpinilor de *M.tuberculosis* apar pe suprafața mediilor nutritive pe bază de ou sub diferite forme. Macroscopic coloniile culturilor virulente sunt colonii bine dezvoltate (creștere eugonică), de obicei sub formă de colonii „R” de diferite dimensiuni și tipuri, au o nuanță de culoarea fildeşului, suprafață neregulată. În cazul unei creșteri abundente, apar colonii confluențe care devin nenumărabile. Coloniile, de obicei, sunt uscate, zbârcite, dar în cazul disocierii este posibilă și prezentarea coloniilor umede, ușor pigmentate. Pigmentul roz-gălbui se deosebește brusc de pigmentul oranj sau galben al micobacteriilor saprofite sau al unor micobacterii non-tuberculoase, care cresc de obicei sub forme „S”.

Metode microbiologice de diagnostic prin cultură pe medii lichide.

Diagnosticul tuberculozei prin metode microbiologice clasice (cultivarea micobacteriilor), adeseori nu mai satisface la etapa actuală cerințele clinicienilor. Durata de la examinarea pacientului și recoltarea sputei, izolarea culturii pure micobacteriene, testarea sensibilității și până la identificarea și tipizarea tulpinii micobacteriene izolate poate fi între 4-6 săptămâni și 2-3 luni. Din aceste considerente, majoritatea laboratoarelor au astăzi un interes major pentru metodele moderne rapide de izolare, testare a sensibilității, identificate și prezentate în continuare. Elaborarea și implementarea unor sisteme de detecție rapidă a multiplicării micobacteriene realizează scurtarea duratei de diagnostic cu două-trei săptămâni și mai mult. Sistemele în cauză sunt cu mult mai efective, decât metodele clasice, dar și mult mai costisitoare.

Metoda **BACTEC MGIT 960** monitorizează calorimetric multiplicarea micobacteriilor. Tuburile speciale folosite în sistemul BACTEC MGIT 960 sunt citite automat de către aparat la fiecare 60 minute. Pentru unele micobacterii non-tuberculoase pozitivarea poate apărea în mai puțin de 7 zile, iar pentru *M.tuberculosis* în 3-21 de zile. Timpul necesar pozitivării culturii în acest sistem e mult mai mic comparativ cu cel necesar folosirii unui mediu solid. Cu ajutorul sistemului BACTEC MGIT 960 se pot face și testările sensibilității tulpinilor micobacteriene izolate la preparatele antituberculoase de linia 1 și 2. Rezultatul obținut prin sistemul în cauză, scurtează termenul necesar pentru metoda clasică pe medii solide cel puțin cu 10 zile, până la 60 zile. În sistemul BACTEC MGIT se poate efectua automat și testarea sensibilității *M.tuberculosis* către preparatele antituberculoase de linia 1.

Metoda MB/BacT-Alert monitorizează colorimetric multiplicarea micobacteriană. Un dispozitiv reflectometric înregistrează la fiecare 10 minute lumina reflectată la nivelul detectorului, care crește odată cu virajul culorii acestuia. Atunci când multiplicarea bacteriană atinge o densitate de 10^6 - 10^7 germeni/ml., aparatul semnalează optic și sonor pozitivitatea culturii. Mediului de cultură i se adaugă în prealabil o soluție cu factori care stimulează multiplicarea germenilor („soluție de îmbogățire”). În tuberculoza pulmonară, rezultatul pozitiv se obține, în medie cu 10 zile mai repede, decât în cazul folosirii mediilor solide clasice. În 20-25% din cazuri, semnalul pozitiv poate apărea în 5-7 zile.

Metode molecular-genetice

Cea mai cunoscută și pe larg utilizată metodă a biologiei moleculare este **reacția de polimerizare în lanț** (*Polimerase Chain Reaction-PCR*). Prin această tehnologie se amplifică ADN bacterian prezent în materialul “țintă”, făcând posibilă detectarea lui prin metode tehnice devenite uzuale. Reacția de polimerizare în lanț este o metodă simplă de detecție-identificare a ADN micobacterian în produse patologice sau culturi. Identificarea prezenței ADN bacterian nu specifică dacă germeii sunt sau nu viabili. De asemenea, un rezultat pozitiv obținut prin examinarea sputei unui pacient cu simptome clinice de tuberculoză pulmonară nu poate demonstra activitatea procesului specific. Pentru aceasta sunt necesare alte metode suplimentare de diagnostic.

În ultimii ani au fost elaborate, în domeniul biologiei moleculare, un șir întreg de noi metodologii, care au sporit și mai mult importanța acestor metode. Una din aceste elaborări noi constă și în metodele de apreciere a sensibilității agentului patogen la preparatele medicamentoase. Principiul metodei constă în depistarea markerilor genetici responsabili de rezistență la unele sau alte preparate medicamentoase, utilizate în tratamentul maladiilor infecțioase. În ultimul deceniu au fost obținute progrese considerabile în studiul bazelor moleculare a apariției rezistenței medicamentoase a *M.tuberculosis*.

Metodele moleculare de determinare a rezistenței sunt specifice și, totodată, necesită o rigurozitate și un profesionalism de cel mai înalt nivel. Utilizarea acestor metode impune dotarea cu echipament performant și subvenționare adecvată.

Metoda molecular-genetică -GenoType® MTBDRplus ver.2.

Metoda molecular-genetică GenoType® MTBDRplus este utilizată pentru testarea sensibilității *M.tuberculosis* către preparatele antituberculoase strategice – izoniazida și rifampicinei. Identificarea rezistenței la Rifampicina este bazată pe detectarea celei mai importante mutații a genei **rpoB** (codifică subunitatea-β a ARN polimerazei). Pentru determinarea nivelului înalt de rezistență la izoniazida se studiază gena **katG** (care codifică peroxidaza), iar pentru stabilirea nivelului jos de sensibilitate se studiază gena **inhA** (care codifică NADH enoila ACP reductaza).

Metoda molecular-genetică GenoType® MTBDRplus va fi utilizată cu scopul: testării rapide a sensibilității *M.tuberculosis* către preparatele antituberculoase strategice; geno-identificării micobacteriilor non-tuberculoase. Prin metoda **GenoType®MTBDRplus ver.2** vor fi examinați: bolnavii cu tuberculoză caz nou și recidive microscopic, pozitivi sau negativi, care au fost în contact cu pacienți de TB MDR - înainte de inițierea tratamentului specific, pentru depistarea rapidă a rezistenței antituberculoase; bolnavii HIV infectați cu rezultat al microscopiei sputei pozitiv; bolnavii cu rezultate nesatisfăcătoare după faza intensivă de tratament (rezultat pozitiv al microscopiei sputei), la care afecțiunea poate fi cauzată de tulpini *M.tuberculosis* rezistente la medicamente; bolnavii care au întrerupt tratamentul specific, și încep un tratament nou după abandon și sunt microscopic pozitivi.

Metoda molecular-genetică – Xpert MTB/RIF.

Metoda Xpert MTB/RIF este propusă de OMS (2011) pentru depistarea rapidă a cazurilor de tuberculoză, ca metodă de screening printre persoanele cu simptome clinice caracteristice tuberculozei, care este concepută ca un test, în care toate reacțiile decurg într-un cartuș (cartridge). Testul se bazează pe multiplex, PCR în timp real, cu greutatea moleculară pentru a detecta și a diagnostica MTB. Totodată, această metodă permite depistarea rapidă a rezistenței către Rifampicină. Metoda este foarte simplă în utilizare și poate fi aplicată în laboratoarele de nivel periferic, sau chiar la nivel de AMP. Metoda nu necesită laboratoare cu securitate biologică de nivel 2 sau 3. Rezultatele cu rezistență la RIF sunt disponibile în numai 2 ore.

Totodată aparatul și testele utilizate în această metodă la etapa actuală sunt scumpe. Din aceste considerente utilizarea acestei metode ca metodă de screening este limitată și efectuată conform unui algoritm prestabilit.

Prin metoda Xpert MTB/RIF vor fi examinate următoarele categorii de pacienți: persoanele cu simptome clinice caracteristice TB, care au fost în contact cu pacienți de TB MDR , diagnosticul diferențial la pacienții cu simptome clinice și radiologice sugestive pentru tuberculoză cu rezultate negative la examinarea microscopică repetată; copiii cu simptome clinice caracteristice tuberculozei, din focarele de TB MDR; pacienții HIV pozitivi, la care sunt prezente simptome sugestive pentru tuberculoză.

Metoda molecular-genetică BD ProbeTec™.

Metoda molecular-genetică BD ProbeTec™ este un sistem semi-automat de diagnostic direct din material patologic a *M.tuberculosis complex* și de asemenea identificarea genică a speciilor de

Mycobacterium. Metoda are la bază amplificarea izotermică în regim „real-time,” în fluorescență și detecție rapidă. Metoda va fi utilizată pentru diagnosticul diferențial al tuberculozei extrapulmonare. De asemenea, metoda poate fi utilizată în unele cazuri complicate de diagnostic diferențial al tuberculozei pulmonare la copii sau adulți. La fel, metoda va fi utilizată pentru identificarea prin genotipare a *M.tuberculosis complex* și micobacteriilor non-tuberculoase.

Recoltarea produselor patologice

Recoltarea produselor patologice este o etapă foarte importantă, de care depinde valoarea investigației microbiologice. Neconfirmarea microbiologică al diagnosticului de tuberculoză se explică frecvent printr-o recoltare defectuoasă a produselor biologice. Recoltarea produselor patologice se va efectua la persoanele cu simptome clinice (și/sau schimbări radiologice în plămâni), caracteristice tuberculozei. Procedura se va efectua în camerele de recoltare a produselor patologice. Se face sub supravegherea unui cadru medical la un geam /vizor al boxei de recoltare, cu respectarea măsurilor de control infecțios: ventilație corespunzătoare, lămpi UV, respiratoare.

Materialul patologic folosit pentru depistarea *M.tuberculosis* în tuberculoza pulmonară este **sputa**. În fiecare caz suspect de tuberculoză trebuie să se asigure colectarea a 2 probe de spută timp de 2 zile consecutive.

Dacă pacientul nu elimină spută, pot fi folosite alte materiale patologice: lavajul bronșic, tubajul gastric, produsele recoltate prin bronhoscop, sputa indusă.

În TB extrapulmonară pentru depistarea *M.tuberculosis* se folosesc următoarele materiale patologice: revărsatul pleural, lichidul cefalorahidian, țesutul afectat, urina etc.

Produsele recoltate prin bronhoscop, în cursul manevrei de bronhoscopie, constituie un material foarte informativ pentru orice investigație microbiologică cu scop de diagnostic. De asemenea sunt informative produsele provenite prin biopsii sau prin puncții. Însă cel mai frecvent sunt examinate microscopic produsele provenite din secreția bronhoalveolară.

Recoltarea sputei la persoanele cu simptome clinice caracteristice tuberculozei

Pentru o examinare microbiologică în scopul diagnosticării tuberculozei sunt necesare minimum **2 probe** de produs patologic recoltate în timp diferit (2 zile).

Proba 1 (pe loc). În ziua când pacientul suspectat de tuberculoză se adresează pentru asistența medicală pentru prima dată, el este trimis la cabinetul de recoltare, unde, în prezența lucrătorului medical, se va recolta **prima probă** de spută. Pacientul se instruește privind necesitatea recoltării a două probe de spută și procedura recoltării sputei. Înainte de colectare, pe suprafața externă a recipientului de spută (nu pe capac), se scrie prenumele bolnavului și se va indica numărul specimenului.

Proba 2 (proba matinală). Sunt două modalități de recoltare a acestei probe de spută: recoltarea celei de-a **2-a probe** se face atunci când pacientul se întoarce la cabinet sau pacientului i se oferă un container pentru colectarea probei de dimineață. Pacientului i se explică modalitatea de recoltare, dimineața înainte de mâncare, după clătirea gurii cu apă. Proba este adusă în aceeași zi la camera de recoltare.

Examenul radiologic OCT

Examenul radiologic OCT este o altă metodă folosită pe larg în diagnosticarea tuberculozei în republică în anii precedenți. La etapa actuală examenul radiologic pulmonar:

- Este utilizat în diagnosticul TB la pacienții cu simptome clinice, conform algoritmului de diagnosticare (vezi anexa 1)
- Precizează localizarea și extinderea procesului specific.

Diagnosticul TB **nu poate fi pus doar pe o radiografie pulmonară**, deoarece alte boli pulmonare pot avea modificări asemănătoare pe radiografia pulmonară și nu există un aspect radiografic absolut tipic pentru tuberculoza pulmonară.

Deși, un aspect anormal al radiografiei pulmonare poate determina medicul să suspecteze tuberculoza, e important să știm că rezultatele unei radiografii pulmonare nu pot confirma diagnosticul de tuberculoză în lipsa altor teste. Suspiciunea TB va fi urmată de trimiterea pacientului în serviciile de

specialitate care sunt arondate la un laborator - pentru efectuarea în condiții corecte a examenului bacteriologic sau după caz histopatologic.

Sechelele după o tuberculoză tratată corespunzător pot determina modificări, dar acestea pot fi fără legătură cu boala sau cu recăderea bolii.

Scopul examenului radiologic:

1. Diagnosticul maladiei în cazul tuberculozei pulmonare microscopic negative;
2. Aprecierea extinderii procesului în cazul tuberculozei pulmonare;
3. Aprecierea evoluției clinice (dinamica) a procesului specific în timp;
4. Depistarea modificărilor patologice lipsite de simptomologia clinică.

De menționat:

- în proces sunt implicate, cel mai frecvent, segmentele posterioare ale lobului superior și segmentele superioare ale lobului inferior;
- modificări atipice în cazul HIV infecției;
- lipsa schimbărilor radiologice la persoanele infectate cu *M.tuberculosis*.

Tehnici radiologice utile în examinarea toracelui:

Radiografia toracică de profil și postero-anterior este, de obicei, suficientă pentru diagnostic și monitorizarea tratamentului și precizează, în primul rând existența procesului patologic, iar în al doilea rând categoria semiologică în care se încadrează.

Tomografia plană analizează opacitățile complexe date de procesele situate pe diverse straturi pulmonare, opacități care pot disimula imagini de ulceratii. Tomografia oferă detalii de contur și structură care se pierd în opacitățile proteiforme de pe radiografie.

Tomografia computerizată (CT) este utilizată mai ales în TB extrapulmonară sau la cazurile la care examinările clinice și radiologice de rutină nu permit diferențierea diagnostică între TB și alte afecțiuni (tumori, bronșectazii, abcese, chiste, pleurezii închistate); este utilă pentru decelarea complicațiilor precum fibroza mediastinală, stenozele bronhice și pentru determinarea cavităților. Examenul CT este de o utilitate deosebită în tuberculoza la copii și are o sensibilitate remarcabilă în ceea ce privește evidențierea adenopatiilor hilare și mediastinale și diferențierea lor cu structurile vasculare cu care se confundă adesea.

Rezonanța Magnetică Nucleară nu are o aplicabilitate practică pentru modificările parenchimotoase pulmonare dar, în ceea ce privește explorarea mediastinului, valoarea acestei metode o egalează pe cea a CT. În plus, RMN poate face diferența între adenopatii și formațiuni vasculare fără utilizarea substanței de contrast. Este de asemenea utilă în diagnosticul tuberculozei osoase.

Modificările radiologice elementare în cadrul tuberculozei pulmonare: opacitate nodulară; opacitate infiltrativă limitată; opacitate infiltrativă extinsă; opacitate rotundă, ovală; diseminare pulmonară; micronodulară (miliară) și macronodulară; transparență; opacitate inelară; opacitatea hilului lărgit.

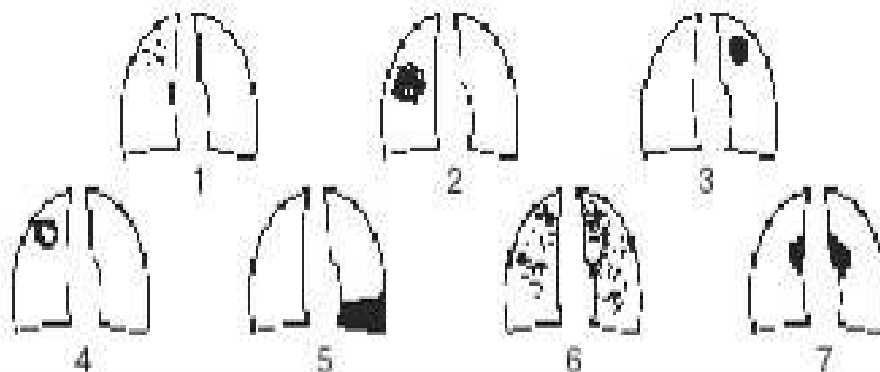


Fig. 5. Modificările radiologice elementare în cadrul tuberculozei pulmonare: 1 – opacități nodulare; 2 – opacități infiltrative; 3 – opacitate rotundă; 4 – opacitate inelară; 5 – revărsat pleural; 6 – diseminare pulmonară; 7 – opacitatea hilului lărgit.

Anumite elemente ale leziunilor radiologice cresc probabilitatea unei tuberculoze pulmonare:

- prezența de leziuni sugestive: imagine cavitară, condensare cu structură neomogenă;
- localizarea preferențială a leziunii dominante în segmentele apicale și posterioare ale lobilor superiori și segmentul apical (superior) al lobului inferior;

- localizarea dominantă în jumătățile inferioare se întâlnește doar în 15% din cazuri;
- asocierea de leziuni diferite pe aceeași radiografie;
- asocierea de leziuni la distanță, în doi lobi sau chiar în ambii plămâni.

Investigații clinice de laborator

Examenul de laborator clinic are o specificitate mai puțin distinctă pentru diagnosticul diferențial al tuberculozei, dar poate fi utilizat în scop de orientare în faza evolutivă a procesului inflamator și aprecierea eficienței tratamentului.

Analiza generală a sângelui: anemie moderată, leucocitoza cu deviere spre stânga, limfocitopenie, creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH).

Analiza biochimică a sângelui:

- fibrinogenul seric crește în formele active, mai ales cavitare;
- proteina C reactivă (PCR) confirmă activitatea bacilară;
- în unele cazuri, pot fi detectate schimbări la nivelul enzimelor hepatice, înainte de inițierea tratamentului (creșterea nivelului transaminazelor și/sau gamaglutamiltransferazelor). Aceste schimbări apar în rezultatul intoxicației organismului, afecțiunilor hepatice sau alcoolismului;
- hiponatriemia sau hipocloremia pot fi prezente în cazuri severe diseminate;
- hipoproteinemia în cazurile cronice;
- scăderea albuminelor (mai ales gama-fracției) și micșorarea indicelui albumino-globulin.

Analiza generală a urinei: proteinurie, prezența cilindrilor granuloși și ceroși în cazuri de complicații cu amiloidoză.

CLASIFICAREA CLINICĂ A TUBERCULOZEI

Tabelul 7

Clasificarea clinică a tuberculozei

• Tuberculoza pulmonară	
A 15.7; A16.7	Complexul 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
• Tuberculoza extrapulmonară	
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 uro-genital
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
✓ Caracteristica procesului de tuberculoză	
Confirmat prin:	<ul style="list-style-type: none"> • metoda molecular-genetică (Xpert MTB/Rif, etc.); • microscopia sputei; • metoda culturală (însămânțare); • metoda histologică; • metoda clinico-radiologică.
Localizarea și extinderea:	<ul style="list-style-type: none"> • în plămâni: <ul style="list-style-type: none"> ✓ limitată (1, 2 segm.); ✓ extinsă (3 și mai multe segm.). • în alte organe după denumirea organului
Faza:	<ul style="list-style-type: none"> • evolutivă (infiltrație, destrucție, diseminare) • regresivă (resorbție, indurație) • staționară (fără dinamică radiologică) • stabilizare
✓ Complicații	
<ul style="list-style-type: none"> • Hemoptizie • Pneumotorax spontan • Insuficiența pulmonară • Cord pulmonar • Atelectazie • Amiloidoza • Insuficiența organelor afectate • Fistule, etc. 	
✓ Sechele de tuberculoză	
<p>B 90.0 Sechele de tuberculoză a sistemului nervos B 90.1 Sechele de tuberculoză uro-genitală B 90.2 Sechele de tuberculoză a oaselor și articulațiilor B 90.8 Sechele de tuberculoză a altor organe precizate B 90.9 Sechele de tuberculoză a aparatului respirator Fără alte indicații sau cu indicații: pneumofibroză, schimbări buloase, calcificări în plămâni și ganglionii limfatici, aderențe pleurale, fibrotorax, bronșiectazia, stare după intervenții chirurgicale la plămâni.</p>	
✓ După tipul de înregistrare a cazului cu tuberculoză	
Caz nou	Pacientul care nu a primit tratament antituberculos sau care a primit preparate antituberculoase mai puțin de o lună.
Recidivă	Pacientul care a primit anterior tratament antituberculos și a finalizat cel mai recent tratament cu rezultatul "vindecat" sau "tratament încheiat", actualmente fiind diagnosticat cu un nou episod de tuberculoză evolutivă.
Retratament după eșec	Pacientul care reîncepe tratamentul antituberculos după ce a fost evaluat "eșec" la cel mai recent tratament.
Retratament după ce a fost pierdut din supraveghere	Pacientul care reîncepe tratamentul antituberculos după ce a fost evaluat "pierdut din supraveghere" la cel mai recent tratament

Altele	Se vor include pacienții, care au inițiat tratamentul peste hotare și au venit să-l continue în Republica Moldova (documentat).
✓ După tipul de rezistență la medicamentele anti-tuberculoase	
Caz TB cu monorezistență	Cazul cu tuberculoză care urmare a TSM are rezistență la un singur medicament antituberculos de linia I.
Caz de TB cu polirezistență	Cazul cu tuberculoză care urmare a TSM are rezistență la două sau mai multe medicamente antituberculoase de linia I (cu excepția Isoniazidei și Rifampicinei în combinație).
Caz de TB cu multi-drog-rezistență (TB MDR)	Cazul cu tuberculoză care urmare a TSM are rezistență la Isoniazidă și Rifampicină în combinație cu sau fără rezistență la alte medicamente.
Caz de TB cu rezistență extinsă (TB XDR)	Cazul cu TB MDR care urmare a TSM are adițional rezistență la oricare dintre fluorochinolone și la cel puțin unul dintre preparatele injectabile de linia a doua utilizate în tratamentul tuberculozei (Capreomicina, Kanamicina, Amikacina),
Caz de TB cu rezistență la Rifampicină (TB RR)	Cazul cu tuberculoză care are rezistență la Rifampicină, determinată prin metodele fenotipice sau genotipice, cu sau fără rezistență la alte medicamente antituberculoase.
✓ Definirea cazului de TB în dependență de depistare	
I. Cazurile de TB pulmonară	
Caz de tuberculoză depistat precoce	Caz TB cu forma clinică: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Complex tuberculos primar fără complicații; ✓ Tuberculoză nodulară fără complicații și fără distrucție; ✓ Tuberculoza infiltrativă fără complicații și fără distrucție.
Caz de TB depistat întârziat	Caz TB cu forma clinică: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Complex tuberculos primar cu complicații (desiminare, meningită, pleurezie, caverna primară, pneumonie cazeoasă); ✓ Tuberculoză nodulară, infiltrativă, diseminată, cu prezența distrucției pulmonare.
Caz de TB depistat tardiv	Caz TB cu forma clinică: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Tuberculoză fibrocavitară; ✓ Tuberculoză diseminată cu caverne constituite; ✓ Forme de tuberculoză cu evoluție acută (pneumonia cazeoasă, tuberculoza miliară, meningita).
Caz de TB depistat post mortem	Bolnavii decedați de TB, cu diagnosticul de TB stabilit postmortem.
II. Cazurile de tuberculoză extrapulmonară	
Caz de TB depistat precoce	Caz TB cu forma clinică: <ul style="list-style-type: none"> ✓ TB ganglionilor limfatici intratoracici fără complicații; ✓ Pleurezie tuberculoasă; ✓ Cazuri TB fără modificări exprimate funcționale sau

	morfologice ale organului afectat.
Caz de TB depistat întârziat	Caz TB cu forma clinică: ✓ TB ganglionilor limfatici intratoracici cu complicații (desiminare, meningită, pleurezie, caverna ganglionară, atelectazie); ✓ Pleurezie TB închistată; ✓ Cazuri TB cu modificări funcționale sau/și morfologice exprimate ale organului afectat.
Caz de TB cu depistat tardiv	Caz TB cu forma clinică: ✓ Empiem pleural TB; ✓ Cazuri TB cu modificări morfologice severe, ireversibile, ale organului afectat.
Caz de TB depistat post mortem	Bolnavii decedați de TB, cu diagnosticul de TB stabilit postmortem.

MEDICAMENTELE ANTITUBERCULOASE

Medicamentele utilizate în tratamentul tuberculozei au fost clasificate în agenți de prima linie și de a doua linie. Medicamentele antituberculoase esențiale din prima linie sunt cele mai eficiente, mai puțin toxice și mai puțin costisitoare, de aceea sunt o componentă esențială a fiecărui regim terapeutic standard. Medicamentele antituberculoase din linia a doua sunt mult mai puțin eficiente clinic, decât agenții din prima linie și au o incidență mult mai mare a reacțiilor adverse severe. Aceste medicamente se folosesc doar în tratamentul tuberculozei rezistente.

Clasificarea preparatelor antituberculoase:

- **Esențiale, majore sau de linia I** (ieftine, accesibile, eficiente, bine tolerate):
 - ✓ Isoniazidă
 - ✓ Rifampicină
 - ✓ Pirazinamidă
 - ✓ Streptomycină
 - ✓ Etambutol
- **De rezervă, minore sau de linia a II-a** (scumpe, greu accesibile, mai puțin eficiente și greu de tolerat, indicate în special pentru tratamentul cazurilor de MDR TB):
 - ✓ Aminoglicozide
 - ✓ Tioamide
 - ✓ Fluorochinolone
 - ✓ Cicloserină
 - ✓ Acid aminosalicilic

Medicamentele de primă linie au următoarele proprietăți importante:

- majoritatea lor au acțiune bactericidă,
- capacitatea de sterilizare,
- capacitatea de a preveni instalarea rezistenței.

Isoniazida are activitatea bactericidă cea mai intensă, în special pe populațiile cu multiplicare rapidă și extracelulare. Rifampicina este, de asemenea, intens bactericidă dar prezintă și un efect sterilizant potent și este activă pe toate populațiile micobacteriene. Asocierea celor două medicamente denumite majore pe durata a 6 luni permite vindecarea tuberculozei cu germeni sensibili, prevenind apariția rezistenței și a recidivelor.

Pirazinamida este modest bactericidă, dar are efect sterilizant potent, în special pe germeni intracelulari la pH acid. Asocierea pirazinamidei în primele două luni de tratament permite reducerea duratei de tratament la 6 luni.

Streptomicina și Etambutolul au efect bactericid și respectiv bacteriostatic modest și nu au efect sterilizant. Streptomicina acționează asupra *M.tuberculosis* în faza de multiplicare rapidă. Etambutolul se utilizează în asociere cu alte medicamente antituberculoase pentru prevenirea instalării rezistenței.

Dozele medicamentelor antituberculoase perorale și injectabile pentru adulți ajustate după masa corporală vezi Anexa 4 și Anexa 5.

Combi-națiile în doze fixe de medicamente antituberculoase includ cel puțin Isoniazida și Rifampicina. Combi-națiile în doze fixe de medicamente antituberculoase sunt recomandate, întrucât asigură creșterea complianței și previn monoterapia accidentală care ar putea produce drogrezistența.

Pentru tratamentul TB MDR, medicamentele antituberculoase sunt grupate în dependență de eficiență, forma de administrare, experiență în utilizare și clasa medicamentului. Toate medicamentele antituberculoase de linia I sunt clasificate în Grupa 1, cu excepția streptomicinei care este inclusă în Grupa 2 cu alte preparate injectabile. Toate preparatele din Grupele 2-5 (cu excepția streptomicinei) sunt medicamente de linia II.

Tabelul 8

Grupele de medicamente folosite în tratamentul TB MDR

Grupul	Medicamente (abreviere)
Grupul 1: Preparate de linia I	<ul style="list-style-type: none"> • Pirazinamida (Z) • Etambutol (E)
Grupul 2: Preparate injectabile	<ul style="list-style-type: none"> • Kanamicina (Km) • Amikacina (Am) • Capreomicina (Cm)
Grupul 3: Fluorochinolone	<ul style="list-style-type: none"> • Levofloxacină (Lfx) • Moxifloxacină (Mfx) • Ofloxacină (Ofx)
Grupul 4: Preparate orale bacteriostatice de linia a II	<ul style="list-style-type: none"> • Acid Para-Aminosalicilic (PAS) • Cicloserina (Cs) • Terizidona (Trd) • Etionamida (Eto) • Protionamida (Pto)
Grupul 5: Medicamente cu date limitate, privitor la eficacitate/durata de administrare (aici se includ și preparatele TB noi).	<ul style="list-style-type: none"> • Bedaquiline (Bdq) • Delamanid (Dlm) • Clofazimina (Cfz) • Linezolidă (Lzd) • Amoxicilina/Clavulanate (Amx/Clv) • Tioacetazonă (Thz) • Imipenem/Cilastatin (Ipm/Cln) • Isoniazida în doze mari (doză mare H) • Claritromicina (Clr)

Dozele recomandate la adulți ale preparatelor utilizate în tratamentul TB drogrezistente vezi în Anexa 4 și Anexa 5.

Preparatele din Grupa 5 nu sunt recomandate de OMS pentru administrare curentă în tratamentul TB rezistente, deoarece nu se cunoaște eficiența acestora în regimurile terapeutice multidrogrezistente. Ele pot fi folosite în cazurile în care nu este posibilă selectarea unui regim terapeutic cu medicamente din Grupele 1-4, cum ar fi la pacienții cu TB XDR. Includerea acestora în tratament va fi efectuată doar în urma consultării cu un expert în domeniul tratamentului TB rezistente la medicamente.

Interacțiunea preparatelor antituberculoase cu alte preparate medicamentoase vezi în Anexa 6.

TRATAMENTUL TUBERCULOZEI

Obiectivele tratamentului antituberculos:

- Vindecarea pacienților TB.
- Reducerea riscului de recidive.
- Prevenirea deceselor.
- Prevenirea dezvoltării și transmiterii TB drogrezistente.
- Prevenirea complicațiilor.
- Reducerea transmiterii TB altor persoane.
- A realiza toate acestea cu toxicitate minimală.

Principii care se impun pentru creșterea eficienței terapiei și prevenirea instalării rezistenței:

- Administrarea tratamentului antituberculos se va începe numai după colectarea materialului biologic (sputa) pentru efectuarea examenului microbiologic.
- Terapie standardizată și etapizată: faza intensivă și faza de continuare;
- Asocierea medicamentelor antituberculoase;
- Regularitate și continuitate a administrării, asigurându-se cantitatea de medicamente necesară pentru întreaga durată a tratamentului;
- Individualizare a terapiei numai în următoarele situații: micobacterii nontuberculoase, drogrezistența MBT, reacții adverse majore, maladii asociate și interacțiuni medicamentoase;
- Gratuitate a tuturor mijloacelor terapeutice necesare, inclusiv medicația de suport, pentru toți bolnavii de TB;
- Oferire a suportului necesar în scopul aderenței tratamentului;
- Administrarea medicamentelor antituberculoase se va realiza de către personalul instruit (staționar sau ambulator);
- ***Administrare a tratamentului sub directă observație pe toată durata acestuia!***
- Fiecare priză a medicamentelor administrate de către pacientul cu tuberculoză va fi înregistrată în Fișa de tratament TB 01.

Tratamentul medicamentos

- **Regimul și schema de tratament este indicată de ftiziopneumolog**
- Tratamentul trebuie administrat sub observație directă pe toată durata
- Depistarea și raportarea FP a cazurilor de întrerupere a tratamentului și consilierea pacientului în vederea reînțoarcerii prompte în tratament.

Tratamentul nemedicamentos:

- Excluderea/reducerea intensității factorilor de risc.
- Program educațional.
- Asigurarea unui suport social.
- Alimentație rațională.
- Implicarea membrilor societății în scopul asigurării aderenței la tratament.

Înainte de începerea oricărui tratament sau retratament este necesar un examen clinic complet cu efectuarea enzimelor hepatice, bilirubinei, creatininei și/sau ureei în sânge cât și efectuarea unei hemograme. Examinarea inițială selecționează bolnavii cu contraindicații sau risc crescut de reacții adverse. Dacă apar simptomele evocatoare ale toxicității medicamentoase, vor fi prescrise examenele de laborator necesare pentru a le identifica, iar conduita terapeutică va fi corespunzător modificată. Trebuie acordată mare atenție situațiilor în care se ia decizia sistării, temporară sau definitivă, a administrării unora dintre medicamentele antituberculoase. Nu trebuie să se piardă din vedere faptul că, tuberculoza netratată este o boală cu letalitate înaltă, iar efectele secundare majore care impun oprirea medicației sunt puține.

Tratamentul tuberculozei sensibile la preparatele antituberculoase

Tuberculoza sensibilă include cazurile cu tuberculoză care nu au rezistență la nici un medicament antituberculos de linia întâi.

TB sensibilă poate fi: prezumtivă (fără rezultate TSM) sau confirmată (cu rezultate TSM).

Principiile tratamentului medicamentos antituberculos:

- Administrarea tratamentului antituberculos se va începe numai după colectarea materialului biologic (sputa) pentru efectuarea examenului microbiologic.
- Regimul de tratament va fi standardizat (pe baza unor studii de eficiență), se va admite tratament individualizat numai în condiții speciale.
- Regimul de tratament în faza intensivă va include cel puțin patru medicamente antituberculoase de linia întâi.

Fazele de tratament al TB și caracteristica lor

Tratamentul antituberculos se realizează în două faze: intensivă și de continuare

- **Faza intensivă** - durează 2-3 luni:
 - ✓ se administrează 4-5 preparate antituberculoase în funcție de regimul de tratament indicat pacientului.
 - ✓ se poate realiza în condiții de ambulator și/sau în staționar (în dependență de criteriile de internare și externare).
 - ✓ scopul tratamentului în faza intensivă este: nimicirea rapidă a *M. tuberculosis* și prevenirea apariției rezistenței la medicamentele antituberculoase.
 - ✓ după finalizarea fazei intensive, pacientul cu tuberculoză, de regulă devine necontagios.
 - ✓ în cazul când rezultatul bacteriologic rămâne pozitiv după 2/3 luni, faza intensivă se va continua cu o lună de tratament.
- **Faza de continuare** - durează 4-5 luni:
 - ✓ se administrează 2-3 medicamente antituberculoase în funcție de regimul de tratament indicat.
 - ✓ se efectuează preponderent de către serviciul de asistență medicală primară, în municipii și în centrele raionale poate fi efectuată de către serviciul de ftiziopneumologie,
 - ✓ se efectuează preponderent după locul de trai al pacientului
 - ✓ scopul tratamentului în faza de continuare este: acțiunea asupra formelor persistente de MBT, sanarea focarului în organul afectat.

Durata de tratament – de regulă 6-8 luni, în unele cazuri poate fi prelungită până la 12 luni, în dependență de localizarea afecțiunii (tabelul 9).

Tratament medicamentos antituberculos: scheme și regim

Regimul și schemele de tratament cu medicamente antituberculoase de linia întâi li se vor indica pacienților cu tuberculoză sensibilă prezumtivă (fără rezultate TSM) sau confirmată (cu rezultate TSM) (tabelul 9).

Tratament standardizat – schema și regimul de tratament este similar pentru pacienții din grupuri definite cu TB sensibilă (tabelul 12).

Tratament individualizat – stabilirea și ajustarea schemei și regimului de tratament luând în considerație condițiile speciale (comorbidități, reacții adverse, etc.).

Regimul de administrare a medicamentelor antituberculoase – **ZILNIC**.

Regimul de administrare zilnic condiționează avantajul administrării preparatelor în doze adecvate, mai bine tolerate de pacienți.

Administrarea zilnică a tratamentului antituberculos se va efectua pe toată durata tratamentului.

Scheme și regim de administrare a tratamentului antituberculos

Tipul de pacienți	Faza intensivă	Faza de continuare
Caz nou: - TB pulmonară - Toate formele TB extrapulmonare cu excepția meningitei tuberculoase/ tuberculozei osteoarticulare - Meningita tuberculoasă / TB osteoarticulară	2 HRZE(S) 2 HRZE(S)	4 HR 10 HR
Caz de retratament: - Recidivă - Pierdut din supraveghere - Eșec	2HRZES / 1HRZE	5HRE

Notă: H = Isoniazidă, R = Rifampicină, Z = Pirazinamidă, E = Etambutol, S = Streptomycină. Numărul trecut înaintea simbolurilor medicamentelor reprezintă numărul de luni.

Administrarea preparatelor antituberculoase este realizată:

- **SUB DIRECTĂ OBSERVARE**.
- De către personalul medical (în spital sau ambulatoriu).
- Fiecare administrare se înregistrează imediat în **Fișa de tratament al bolnavului de tuberculoză TB 01**.

Medicamentele antituberculoase **se administrează** pe stomacul gol (absorbția digestivă este redusă sau întârziată dacă medicamentele sunt ingerate odată cu alimentele), în priză zilnică unică, matinală, la jumătatea distanței dintre masa de dimineață și cea de prânz (1,5 - 2 ore după masa precedentă – de obicei micul dejun și minimum 1,5 ore înaintea mesei următoare).

Instrucțiuni pentru completarea și interpretarea fișei de tratament:

Administrarea tratamentului antituberculos se certifică prin completarea fișei de tratament a tuberculozei. Fișa de tratament al bolnavului de tuberculoză TB01 - document de maxima importanță în monitorizarea informațiilor despre pacient, care conține: Date generale (fiți atenți să fie indicată adresa reală!); Clasificarea afecțiunii; Tipul de pacient; Regimul prescris; Medicamentele administrate în timpul fazelor intensive și de continuare; Dozele de medicamente de administrat; Monitorizarea examenelor de spută. Partea generală se va completa de către FP cu indicarea datelor despre pacient, schemei și regimului de tratament, datele despre monitorizarea bacteriologică, clinică, paraclinică și evaluarea rezultatelor de tratament. Partea specială va fi completată zilnic de asistenta medicală (din cadrul serviciului FP și/sau AMP) care administrează DOT.

! Fișa de tratament simplifică mult urmărirea și tratamentul bolnavului permițând depistarea imediată a delicvențelor chimioterapiei.

Circuitul fișei de tratament:

- ✓ La externarea din spital pacientul primește fișa de tratament cu care se va prezenta la medicul specialist fiziopneumolog din ambulator;
- ✓ Medicul specialist va stabili recomandările conform cazului de tratament și va trimite medicului de familie cu indicațiile de tratament necesare;
- ✓ Pacientul se va prezenta cu fișa la medicul de familie, care are obligația de a supraveghea administrarea tratamentului;

- ✓ Lucrătorii AMP vor înscrie în fișă toate prizele administrate, fenomenele de intoleranță la medicamente etc..
- ✓ La terminarea tratamentului direct observat, fișa TB01 se trimite medicului ftiziopneumolog.
- ✓ Fișa de tratament de la medicul specialist îi va permite acestuia să continue monitorizarea cazului.
- ✓ Decontarea medicamentelor consumate se face pe baza semnăturii bolnavului, la fiecare priză, în Forma TB01 - Fișa de tratament a bolnavului de tuberculoză.

Lucrătorul AMP care conduce tratamentul antituberculos ambulator:

- ridică lunar de la medicul ftiziopneumolog și păstrează medicamentele antituberculoase în plicul pe care sunt consemnate schema de tratament cu dozele în mg pentru fiecare preparat și ritmul de administrare; plicul se păstrează într-un dulap special, care se încuie la terminarea programului;
- completează fișa de tratament antituberculos la fiecare administrare a dozei de medicamente; trimite această fișă, completată cu fiecare doză administrată la medicul ftiziopneumolog la fiecare etapa în procesul de monitorizare a tratamentului și la sfârșitul tratamentului; informează medicul ftiziopneumolog despre orice modificare în comportamentul pacienților: lipsa domiciliului, noncompliance la tratament, efecte adverse etc;
- se deplasează singur la pacienții care nu au venit la tratament, le administrează doza omisă și îi mobilizează la tratament.

Lucrătorii AMP care administrează DOT:

- **Verificați** dacă medicamentele de la serviciile de ftiziopneumologie sunt primite la timp, și asigurați-va că sunt medicamentele cele prescrise de medic și sunt în cantitatea suficientă pentru întreaga cură de tratament, fără întrerupere;
- **Administrați și supravegheați** tratamentul antituberculos sub directă observare;
- **Completați Fișa de tratament a bolnavului de tuberculoză TB 01:** însemnați numărul de comprimate administrate de către pacient pentru fiecare medicament separat. În cazul în care, pacientul nu a venit să ridice comprimatele, notați litera „A”. În caz de auto-administrare, se va indica semnul „-” pentru fiecare zi;
- **Contactați sistematic** medicul din cadrul serviciilor de ftiziopneumologie;
- **Fiți conștienți** de orice probleme care pot apărea și să le raportați imediat medicului ftiziopneumolog;
- **Discutați repetat** cu pacientul importanța compliancei acestuia la tratament.

Monitorizarea tratamentului și evaluarea rezultatelor tratamentului

Monitorizarea tratamentului este una din cele mai importante elemente ale unui program de control eficace al tuberculozei. Monitorizarea tratamentului este necesară pentru aprecierea aderenței la tratament, a eficacității tratamentului și a efectelor adverse. Lucrătorii AMP joacă un rol important în monitorizarea tratamentului. Monitorizarea cu regularitate a pacientului va permite ajustarea la necesitate a tratamentului medicamentos, prescrierea tratamentului adjuvant, etc. Personalul care administrează tratamentul sub directă observație va fi instruit să recunoască reapariția noilor simptomelor sugestive TB, apariția reacțiilor adverse sau întreruperilor de tratament cu raportare imediată MF și/sau FP.

- **Monitorizarea microbiologică** – presupune examinarea microbiologică a sputei și se va efectua conform Anexei 2. Probele trebuie colectate fără a întrerupe tratamentul și trebuie transportate la laborator pe cât de repede posibil. Monitorizarea bacteriologică este cea mai efectivă metodă de monitorizare a rezultatelor terapeutice la bolnavii pozitivi prin microscopie. După 2 luni de tratament peste 80% din cazurile noi pozitive, prin microscopie trebuie să se negativizeze, iar după 3 luni această rată trebuie să fie de peste 90%. Cazurile recidive trebuie să aibă aceeași rată de conversie a sputei, iar în cazul “eșecurilor terapeutice” aceasta trebuie să ajungă la 75% după 3 luni de retratament.
- **Monitorizarea administrării medicamentelor** - va consta în controlul ridicării medicamentelor de către pacienți după “Fișa de tratament al bolnavului de tuberculoză” (forma TB 01), care trebuie să fie strict supravegheată de cadrele medicale. Fișa este completată de FP, care stabilește tratamentul, iar dozele ingerate zilnic sub directă observație sunt consemnate de cadrul medical mediu.

- **Aderența la tratament și toleranța** - se va aprecia zilnic de către personalul care asigură DOT sau de către medic, după caz. Personalul care asigură zilnic tratamentul direct observat (DOT), semnaleză medicului MF și/sau FP despre orice probleme medicale apărute la pacient între consulturi.
- **Evoluția clinică a pacientului** – evaluarea periodică a semnelor clinice, iar la necesitate paraclinice reprezintă unul din criteriile de monitorizare a tratamentului antituberculos. Masa corporală a pacientului va fi monitorizată lunar, iar dozele prescrise vor fi ajustate potrivit schimbărilor masei corporale, înălțimea - la inițierea tratamentului (pentru aprecierea IMC).
 - **În timpul fazei intensive** – zilnic dacă pacientul este spitalizat și cel puțin o dată pe săptămână, dacă urmează tratament în condiții de ambulator, pînă cînd tratamentul va fi bine tolerat de către pacient (stabilizat), apoi lunar.
 - **În timpul fazei de continuare** - lunar și la necesitate în caz de indicații medicale.
- **Monitorizarea radiologică** – se va efectua pentru toate cazurile de TB evolutivă, la inițierea tratamentului, la finele fazei inițiale de tratament și la finele curei de tratament. În unele cazuri, evoluția dinamicii bolii ar putea condiționa efectuarea examenelor radiologice suplimentare. În unele cazuri, la necesitate, după indicații medicale, în dependență de severitatea și dinamica procesului.
- **Monitorizarea și înregistrarea reacțiilor adverse** - constă în instruirea pacienților și personalului care asigură DOT întru recunoașterea simptomelor reacțiilor adverse și comunicării la apariția acestora medicului MF și/sau FP.

Activități derulate la nivelul asistenței primare în monitorizarea tratamentului antituberculos:

- ✓ **Supravegheați administrarea** directă a tratamentului;
- ✓ **Supravegheați apariția reacțiilor adverse** posibile la preparatele antituberculoase;
- ✓ **Referiți pacientul cu tuberculoză** către medicul specialist ftiziopneumolog, în scopul monitorizării conform cerințelor PCN;
- ✓ **Consultați serviciile specializate TB**, în mod sistemat, în ceea ce privește evoluția clinică a pacientului și a problemelor care apar;
- ✓ **Recomandați examinarea microscopică a sputei** în perioada tratamentului conform cerințelor PCN;
- ✓ Pentru monitorizare **urmați instrucțiunile** serviciilor specializate în tuberculoză în recoltarea sputei.

Monitorizarea în condiții de ambulator se efectuează de către medicul de familie în comun cu medicul ftiziopneumolog.

Reacțiile adverse la preparatele antituberculoase. Clasificarea. Modul de acțiune

Reacție adversă - orice reacție la un medicament sau alt produs farmaceutic ce este dăunătoare și nedorită și apare la utilizarea lui în doze autorizate (doze terapeutice) pentru profilaxia, diagnosticul și tratamentul unor boli.

Majoritatea reacțiilor adverse la preparatele antituberculoase nu sunt severe și pot fi tratate fără întreruperea tratamentului. Dacă reacțiile adverse nu sunt corect tratate, există un risc major de abandon și/sau eșec la terapia antituberculoasă. Cel mai frecvent reacțiile adverse apar în primele săptămâni de tratament. La apariția reacțiilor adverse poate contribui asocierea cu alte maladii și/sau condiții.

Se disting următoarele reacții adverse în dependență de impactul asupra tratamentului:

- **ușoare** – regimul de tratament rămâne nemodificat;
- **moderate** – stoparea administrării medicamentului cauzal sau a tuturor medicamentelor pentru o perioadă scurtă de timp. După dispariția reacției adverse, reintroducerea medicamentelor anulate se realizează pe rând;
- **severe** – stoparea definitivă a administrării medicamentului cauzal.

Reacțiile adverse la preparatele antituberculoase și acțiunile întreprinse în cazul declanșării lor (*vezi în Anexa 7 și Anexa 8*).

Atribuțiile lucrătorilor AMP în managementul reacțiilor adverse:

- Să fie informați despre posibilele reacții adverse ale medicamentelor antituberculoase;
- Să depisteze reacțiile adverse posibile;
- Să monitorizeze pacientul în cazul unor reacții periculoase;
- Să școlarizeze pacientul să recunoască reacțiile adverse și să le raporteze medicului sau asistentei medicale;
- Să încurajeze și să dea sfaturi pacientului și membrilor familiei în cazul efectelor adverse.
- Să raporteze reacțiile adverse prin sistemul de comunicare a reacțiilor adverse (<http://www.amed.md/> Raportare reacții adverse)

Activități derulate la nivelul asistentei primare în cazul reacțiilor adverse la preparatele antituberculoase:

1. **Excludeți** efectele de altă genă;
2. **Documentați** simptomele;
3. **Evaluati** severitatea simptomelor;
4. **Acordați** primul ajutor la necesitate;
5. **Solicitați** medicul sau serviciul „urgență” la necesitate;
6. **Consultați** imediat specialistul ftiziopneumolog în cazul reacțiilor adverse grave (majore);
7. **Referiți** la ftiziopneumolog și cazurile la care efectele adverse sunt minore, dar persistente și afectează semnificativ aderența pacientului la tratament;
8. **Monitorizați** pacientul în cazul unor reacții periculoase;
9. **Referiți** pacientul pentru consultul oftalmologului, otorinolaringologului la necesitate;
10. **Examinați** pacientul (acuitatea vizuală, audiometria, probele hepatice, renale, hemograma, urograma) la necesitate.

Lucrătorii medicali ai instituțiilor medico-sanitare din Republica Moldova, sunt obligați să raporteze Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) , completând Fișa-comunicare a reacțiilor adverse ale medicamentelor și altor produse farmaceutice (Anexa 2 la ordinul MSPS nr. 20 din 12.01.2006) *vezi anexa 9 sau pagina web a Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale - <http://www.amed.md/?go=page&p=93>*. Efectele adverse grave trebuie anunțate AMDM - timp de 48 ore de la debut, iar celelalte efecte adverse - timp de 15 zile. Informația despre reacțiile adverse ale medicamentelor și altor produse farmaceutice trebuie înregistrate de către medic în documentația medicală primară, cartela de ambulatoriu, fișa de observație, fișa statistică a persoanei externate din staționar.

NB! Toate cazurile de reacții adverse la medicamentele antituberculoase vor fi raportate și către Departamentul de Monitorizare și Evaluare a IMSP IFP „Chiril Draganiuc”.

Rezultatele tratamentului

Când tratamentul s-a efectuat în totalitate, rezultatele sunt stabilite de către serviciile specializate de tuberculoză.

Evaluarea rezultatelor de tratament pentru cazurile cu TB sensibilă

Categorie	Descriere
Vindecat	Pacientul cu tuberculoză pulmonară confirmată bacteriologic la inițierea tratamentului, care a finalizat întreaga cură de tratament și are două examene de spută negative (prin microscopie și/sau cultură) la finele tratamentului și cel puțin la un examen anterior.
Tratament încheiat	Pacientul cu tuberculoză care a urmat o cură completă de tratament, dar care nu are criteriile pentru evaluare „eșec” și nu are nicio înregistrare, care demonstrează că rezultatele frotiului și/sau cultivei sputei în ultima lună de tratament și cel puțin un examen anterior sunt negative, fie pentru că nu au fost efectuate sau pentru că rezultatele nu sunt disponibile.
Eșec	Pacientul cu tuberculoză care rămâne sau devine pozitiv la examenul sputei (microscopie și/sau cultură) la 5 luni sau mai târziu de tratament.
Pierdut din supraveghere	Pacientul cu tuberculoză care a întrerupt administrarea tratamentului antituberculos pentru 2 luni consecutive sau mai mult. <ul style="list-style-type: none"> ✓ pierdut din supraveghere/alte cauze; ✓ pierdut din supraveghere/plecat temporar din țară; ✓ pierdut din supraveghere/plecat definitiv din țară.
Deces	Pacientul cu tuberculoză care decedează din orice cauză în timpul tratamentului antituberculos. La aceste cazuri se va specifica cauza decesului: <ul style="list-style-type: none"> ✓ deces prin progresarea tuberculozei; ✓ deces din altă cauză. Cazurile diagnosticate post-mortem vor fi evaluate decedate de tuberculoză.
Transfer	Pacientul cu tuberculoză care a fost transferat pentru continuarea tratamentului în altă instituție de evidență
Neevaluat	Pacientul cu tuberculoză căruia nu i s-a stabilit rezultatul tratamentului (cu acest rezultat se vor evalua doar cazurile eliberate din sistemul penitenciar care încă nu au finalizat tratamentul).

Persoane cu probleme medicale multiple

Unele condiții medicale influențează răspunsul imunologic și predispun persoana la TB. Aceste condiții includ infecția HIV, terapia imunosupresivă, maladii hematologice, maladii maligne ale sistemului reticuloendotelial, insuficiența renală cronică (IRC), diabet zaharat, malnutriția. Aceste condiții influențează, de asemenea, răspunsul la terapia anti-TB. Deciziile asupra regimului de tratament pentru persoanele cu statut compromis trebuie individualizate.

Pacienții cu IRC trebuie să evite streptomina, kanamicina, capreomicina pe cât este posibil. La pacienții cu insuficiență renală severă dozele preparatelor sunt reduse sau este mărit intervalul dintre administrări pentru alte preparate antituberculoase.

Pentru pacienții care fac abuz de alcool sau prezintă dereglări neuropsihiatrice supravegherea minuțioasă – DOT – este necesară pentru asigurarea compliancei și pentru monitorizarea reacțiilor adverse ale medicamentelor antituberculoase.

Managementul cazului de TB drogrezistentă

Rezistența medicamentoasă este un fenomen cu impact negativ asupra eficienței tratamentului antituberculos și asupra evoluției endemiei tuberculoase. Numărul crescut de cazuri de tuberculoză, prescrierea unor regimuri de tratament incorecte, lipsa compliancei la tratament a pacienților, alcoolismul,

condițiile socio-economice precare sunt numai câțiva factori ce favorizează apariția rezistenței. TB rezistentă la tratamentul medicamentos există atunci când tratamentul cu un preparat oprește dezvoltarea a unor bacili (sensibili la acel preparat) însă permite multiplicarea organismelor existente ce sunt rezistente la tratamentul medicamentos. Preparatele antituberculoase de linia a doua sunt rezervate bacililor rezistente la preparate sau pentru cazurile în care preparatele de linia întâi cauzează diverse efecte adverse.

Rezistența primară - se constată la bolnavii cazuri noi care în trecut cu siguranță nu au primit tratament antituberculos.

Rezistența secundară sau dobândită - apare în procesul tratamentului antituberculos, de obicei în rezultatul devierilor de la schemele de tratament și greșeli în utilizarea preparatelor; întreruperi în tratament s.a. Rezistența secundară se apreciază după 1 lună de tratament antituberculos la bolnavii -cazuri noi; sau la bolnavii tratați anterior - recidive, reactivări.

Pricipiile generale în tuberculoza drogrezistentă:

- Tuberculoza drog-rezistentă include cazurile cu tuberculoză monorezistentă, polirezistentă, multi-drog-rezistentă, rezistență extinsă.
- Diagnosticul pentru cazurile de tuberculoză cu drog-rezistență se va confirma în baza rezultatelor TSM.
- În tratamentul pacienților cu TB DR se utilizează medicamente mai puțin active, mai greu tolerate, mai scumpe și cu reacții adverse mai frecvente.
- Deciziile privind inițierea tratamentului, modificarea schemei/regimului și evaluarea cazului cu TB DR va fi luată de către Comitetul de Management al TB DR.

Categorii de persoane cu risc sporit pentru TB drogrezistentă (inclusiv TB MDR)

Pentru a facilita orientarea clinică rapidă este necesar de a identifica persoanele care cu risc sporit pentru TB DR/MDR.

Tabelul 11

Categorii de persoane cu risc sporit pentru TB drogrezistentă (inclusiv TB MDR)

Bolnavi TB cu risc major pentru TB DR/MDR	Persoane cu risc major pentru TB DR/MDR
<ul style="list-style-type: none"> • Eșec din retratament cu medicamente anti-TB de linia întâi. • Caz nou de tuberculoză care provine din contact cu MDR TB . • Eșec din caz nou la tratament cu medicamente anti-TB de linia întâi. • Pacienții cu sputa BAAR pozitivă la 2-a sau 3-a lună de tratament. • Recidivele cu tuberculoză. • Pierduți din supraveghere pentru tratamentul anti-TB. • Tratament anterior cu întreruperi repetate. • Tratament anterior cu regim intermitent și/sau inadecvat, scheme incomplete. 	<ul style="list-style-type: none"> • Contactii cu bolnavii TB DR/ MDR. • Persoane HIV-infectate. • Comorbidități care favorizează tranzitul rapid sau malabsorbția. • Rezidenți și angajați din cadrul instituțiilor cu prevalență înaltă la TB DR: instituțiilor specializate FP, penitenciare, aziluri, etc.
<p>Notă: În cazul pacienților cu o probabilitate înaltă a TB MDR este necesară inițierea unui regim de tratament empiric pentru TB MDR.</p>	

Scheme și regim pentru tuberculoza multi-drog-rezistentă:

Tratament standartizat – stabilirea schemei și regimului de tratament pentru pacienții cu RR/MDR TB din grupuri definite în baza rezultatelor TSM

Tratament individualizat – stabilirea și ajustarea schemei și regimului de tratament luând în considerație condițiile speciale (comorbidități, reacții adverse, etc.) în corelație cu rezultatele TSM .

Tratament empiric - stabilirea schemei și regimului de tratament pentru pacienții cu tuberculoză la care nu este cunoscut rezultatul TSM și/sau fac parte din grupul de risc pentru TB RR/MDR. Dacă TB MDR va fi confirmată, acest regim de tratament va fi continuat sau modificat în baza rezultatelor TSM.

Regimul de administrare a medicamentelor antituberculoase – ZILNIC

Regimul de administrare zilnic condiționează avantajul administrării preparatelor în doze-adevrate, mai bine tolerate de pacienți.

Administrarea zilnică a tratamentului antituberculos se va efectua pe toată durata tratamentului

Durata tratamentului antituberculos pentru TB MDR/XDR.

Tratamentul antituberculos medicamentos se realizează în două faze: intensivă și de continuare

Faza intensivă: 6 - 8 luni (dar nu mai mult de 8 luni) în dependență de schema și regimul recomandat;

Faza de continuare: de la 12 la 16 luni în dependență de schema și regimul recomandat;

Durata totală de tratament: pînă la 20 de luni pentru cazurile noi cu MDR TB și pînă la 24 de luni în cazurile MDR TB cu retratament și tuberculoza cu rezistență extinsă.

Dificultăți la indicarea tratamentului:

- prezența rezistenței medicamentoase pronunțate (8 preparate și mai mult);
- prezența intoleranței la medicamente;
- tratamentul anterior cu preparate de linia II;
- incomplianța pacientului la tratament;
- prezența co-morbidităților.

Tabelul 12

Monitorizarea tratamentului TB MDR/XDR

Monitorizarea	Frecvența recomandată
Monitorizarea clinică	În timpul fazei intensive – zilnic dacă pacientul este spitalizat și cel puțin o dată pe săptămână, dacă urmează tratament în condiții de ambulator, pînă cand tratamentul va fi bine tolerat de către pacient (stabilizat). După ce pacientul este stabilizat - de două ori pe lună sau lunar. În timpul fazei de continuare – lunar și la necesitate în caz de indicații medicale.
Aderența la tratament și toleranța	Se va aprecia zilnic de către personalul care asigură DOT sau de către medic, după caz. Personalul care asigură zilnic tratamentul direct observat (DOT) semnalează medicului MF și/sau FP despre orice probleme medicale apărute la pacient între consulturi.
Monitorizarea microbiologică	Vezi Anexa 3.
Examele paraclinice	Conform PCN.
Masa corporală	La inițierea tratamentului, apoi lunar (sau la fiecare vizită la medic sau la necesitate, după caz) .
Înălțimea	La inițierea tratamentului (pentru aprecierea IMC).
Monitorizarea radiologică	La inițierea tratamentului; La fiecare 3 luni în faza intensivă; La fiecare 6 luni în faza de continuare.
Monitorizarea și înregistrarea reacțiilor adverse	Instruirea pacienților și personalului medical întru recunoașterea simptomelor reacțiilor adverse și comunicării medicului MF și/sau FP despre apariția acestora.

Evaluarea rezultatelor de tratament a pacienților cu TB RR/MDR

Categorie	Descriere
Vindecat	Pacientul cu TB RR/MDR care a efectuat cura completă de tratament pentru TB MDR conform protocolului național și nu are criterii pentru evaluare „eșec”, dar care are trei sau mai multe culturi negative efectuate la cel puțin 30 de zile interval după finalizarea fazei intensive.
Tratament încheiat	Pacientul cu TB RR/MDR care a efectuat cura completă de tratament pentru TB MDR conform protocolului național și nu are criterii pentru evaluare „eșec”, însă nu are trei sau mai multe culturi negative efectuate la cel puțin 30 de zile interval după finalizarea fazei intensive.
Eșec	Pacientul cu TB RR/MDR TB care urmează tratament pentru TB MDR căruia i s-a stopat tratamentul sau i s-a modificat schema de tratament cu cel puțin 2 medicamente antituberculoase, din considerentele: <ul style="list-style-type: none"> ✓ lipsa conversiei după faza intensivă sau ✓ reversia apărută în faza de continuare (după ce conversie), sau ✓ apariția rezistenței dobândite suplimentare (la ftorchinolone sau injectabile de linia II) sau ✓ apariția reacțiilor adverse majore la medicamente antituberculoase.
Pierdut din supraveghere	Pacientul cu TB RR/MDR care a întrerupt administrarea tratamentului pentru TB MDR pentru 2 luni consecutive sau mai mult. <ul style="list-style-type: none"> ✓ pierdut din supraveghere/alte cauze; ✓ pierdut din supraveghere/plecat temporar din țară; ✓ pierdut din supraveghere/plecat definitiv din țară.
Deces	Pacientul cu TB RR/MDR care decedează din orice cauză în tratamentul pentru TB MDR. La aceste cazuri se va specifica cauza decesului: <ul style="list-style-type: none"> ✓ deces prin progresarea tuberculozei; ✓ deces din alte cauze.
Transfer	Pacientul <i>cu TB RR/MDR care</i> pe parcursul tratamentului pentru TB MDR a fost transferat în altă instituție de evidență pentru continuarea tratamentului.
Neevaluat	Pacientul cu TB RR/MDR căruia nu s-a stabilit rezultatul tratamentului (cu acest rezultat se vor evalua pacienții eliberați din sistemul penitenciar care încă nu au finalizat tratamentul).

Conduita pacienților cu eșec terapeutic după tratamentul TB MDR:

Monitorizarea durerii. Paracetamolul calmează durerea, codeina este utilizată împotriva tusei. În anumite cazuri, se vor utiliza analgezice cu potență analgezică mai mare.

Suport nutrițional.

Ameliorarea respirației. Oxigenul va fi utilizat pentru a reduce insuficiența respiratorie. În general, este indicat ca pacienții cu $pO_2 < 55$ mmHg sau $O_2Sat < 89\%$ trebuie titrați pentru a mări $O_2Sat > 90\%$. Administrarea oxigenului va fi inițiată cu 2-4 l/min prin canula nazală. Dacă sunt necesare mai mult de 5 l/min, oxigenul va fi livrat prin mască.

Vizite medicale permanente. Chiar dacă terapia a fost întreruptă, vizitele medicului și echipei medicale vor continua.

Continuarea administrării medicamentelor patogenetice.**Internare, asistență medicală în condiții de spital sau acasă.**

Este dificil să ai în preajmă un membru al familiei grav bolnav. Asemenea familii ar putea interna suferinzii în spitale, unde aceștia vor primi îngrijirile cuvenite, or ajutorul va fi acordat pentru familiile care vor să îngrijească de bolnav chiar acasă.

Măsurile de monitorizare a infecției. Pacientul care nu mai primește tratament din cauza eșecului rămâne contagios pentru perioade îndelungate, având rezistență la diferite medicamente. Măsurile de monitorizare a maladiei sunt foarte importante în cazul acestor pacienți și vor fi implementate în condiții casnice sau de spital.

Supravegherea pacientului după finalizarea tratamentului

Supravegherea activă a pacientului care a urmat tratament antituberculos se va efectua de către medicul fiziopneumolog.

Tuberculoza sensibilă	Tuberculoza drogrezistentă
<u>Durata de supraveghere</u> – 1 an după finisarea tratamentului	<u>Durata de supraveghere</u> – 2 ani după finisarea tratamentului
<u>Periodicitatea</u> – o dată la 6 luni	<u>Periodicitatea</u> – o dată la 6 luni
<u>Criterii de supraveghere activă:</u>	<u>Criterii de supraveghere activă:</u>
<ul style="list-style-type: none"> ✓ examen clinic (la fiecare vizită); ✓ microscopic (6, 12 luni); ✓ radiologic (6, 12 luni). 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ examen clinic (la fiecare vizită); ✓ microscopia și cultura (6, 12, 18, 24 luni); ✓ radiologic (12, 24 luni).

NOTĂ: În caz de necesitate, examinările pot fi efectuate mai frecvent.

ÎNGRIJIRILE CENTRATE PE PACIENT, SUPTUL SOCIAL ȘI COMPLIANȚA LA TRATAMENT

Centrarea pe pacient este unul dintre cele mai importante principii de bază ale Strategiei Stop TB. Ea cere respectarea drepturilor pacienților ca indivizi și ca parteneri în îngrijire și controlul tuberculozei. Adoptarea unei abordări centrate pe pacient este esențială, dacă trebuie să fie atinse obiectivele globale, ca depistarea cazurilor în 70%, rata de succes a tratamentului - 85% și accesul universal realizat. Centrarea pe pacient permite parteneriat între pacient și prestator, rezultând în îngrijire de cea mai bună calitate, care se bazează pe nevoile și pe experiențele individuale pentru creșterea aderenței la tratament și, în cele din urmă, vindecarea.

Abordarea centrată pe pacient este considerată, în prezent, una dintre cele mai bune practici în furnizarea tratamentului TB și TB MDR, deoarece potențează aderența la tratament. *Standardul 9* din *Standardele Internaționale de Control al Tuberculozei* descrie abordarea centrată pe pacient ca element-cheie al tuturor eforturilor de control și îngrijiri de tuberculoză.

Din *Standardul 9* din *Standardele Internaționale privind îngrijirile în TB cităm: Abordarea tratamentului centrat pe pacient trebuie dezvoltată pentru toți pacienții, cu scopul de a promova aderența, a îmbunătăți calitatea vieții, și ușurarea suferinței. Această abordare trebuie să se bazeze pe nevoile pacientului și respectul reciproc între pacient și prestator.*

Conceptiile-cheie care caracterizează centrarea pe pacient:

- accesul universal la îngrijire și suport;
- examinarea necesităților, a perspectivelor și a experiențelor individuale;
- respectarea dreptului bolnavului de a fi informat și de a primi îngrijire de calitate înaltă, în funcție de necesitățile individuale;
- stabilirea încrederii reciproce și a parteneriatului în relația *pacient – prestator de îngrijire*;
- crearea oportunității de a furniza informații și de a participa la planificarea și managementul îngrijirilor proprii;

- extinderea drepturilor și activarea posibilităților pentru a spori autoeficacitatea, independența și implicarea la toate nivelurile.

TB MDR afectează, de cele mai multe ori, pe cei mai săraci și vulnerabili membri ai unei societăți. Calitatea vieții lor și situația financiară sunt agravate și mai mult de boală, ca urmare a reacțiilor adverse produse de tratamentul maladiei, cheltuielile catastrofale pe care le suportă în timp ce solicită îngrijire și aderare la tratament, stigmatizarea atașată bolii și discriminarea ulterioară.

Prestarea serviciilor de suport social este o necesitate în orice management al tuberculozei drogrezistente, care se bazează pe luarea în considerare a drepturilor omului, standardele etice, protecția împotriva riscurilor financiare și care urmărește o eficacitate mai mare în eforturile de a preveni și de a trata TB-MDR. Suportul social poate contribui, de asemenea, la eficientizarea calității vieții pacienților.

Îngrijirile centrate pe pacient și rolul lor în tratamentul direct observat (DOT)

Aderarea completă la tratamentul TB drogrezistente este esențială în prevenirea amplificării rezistenței și la creșterea șanselor de vindecare. Aderarea la tratamentul TB-MDR este deosebit de dificilă din cauza tratamentului îndelungat, utilizării dozei mari de comprimate, reacțiilor adverse la medicamente mai grave și frecvente, și costurilor sociale și economice indirecte pentru pacienți aferente accesului la îngrijire. Astfel, pacienții cu TB-MDR au un risc crescut de aderență scăzută la tratament.

Abordarea strategiei TB a OMS centrată pe pacient constă în permiterea pacienților să își exercite drepturile și să își îndeplinească responsabilitățile cu transparență, respect și demnitate, acordând atenția cuvenită valorilor și nevoilor acestora. Managementul TB drogrezistente centrat pe pacient poate crește șansele rezultatelor tratamentului cu succes.

Având în vedere că tratamentul TB-MDR și TB-XDR este de multe ori ultima opțiune terapeutică pentru mulți pacienți și că există consecințe grave pentru sănătatea publică, dacă tratamentul eșuează, este recomandabil ca toți pacienții să primească medicamentele direct observat (DOT), ca un mod de a asigura respectarea deplină a tratamentului, cu o abordare strict centrată pe pacient, bazată pe etică și cu respectarea drepturilor omului.

Suportul social și motivațional

În TB, ca și în majoritatea bolilor, succesul tratamentului este direct dependent de interesul primar al pacientului față de sănătatea lui. Responsabilitatea pacientului față de tratament este în corelație cu profesionalismul instituției medicale și, nu în ultimul rând, cu implicarea societății. În lipsa aderenței la tratament a bolnavului, clinicianul, fără ajutorul societății, nu poate asigura eficiența curei stabilite. Drept urmare, tratamentul se prelungeste, mai ales din cauza sistărilor nemotivate.

Suportul social se referă la percepția persoanei și confirmarea că el/ea este parte a unei rețele sociale căreia îi pasă de el/ea. Suportul social este un factor predictiv a stării sănătății și a mortalității. Suportul social este determinat de accesul la patru resurse:

- ✓ **suport informațional** (se referă la orice informații utile care ajută o persoană să rezolve problemele și să readreseze sursele de stres; include instruire și educație);
- ✓ **suport emoțional** (include toate formele de asistență care contribuie la consolidarea respectului de sine prin empatie, încredere, încurajare și îngrijire și care va ajuta să facă față provocărilor psihologice în viață);
- ✓ **suport de companie** (presupune suportul care face persoana să se simtă că el/ea aparține rețelei sociale și că el/ea poate să se bazeze pe acest suport în caz de necesitate stridentă);
- ✓ **suport material** (desemnând toate bunurile, inclusiv financiare pe care o persoană le primește prin intermediul sistemului social și asistenței pentru a face față obstacolelor zilnice).
- ✓ **suport motivațional** (mici recompense (stimulente) oferite pacientului pe parcursul tratamentului pentru încurajarea ridicării medicamentelor antituberculoase și respectarea DOT).

Planificarea și managementul suportului pentru pacientul TB:

- Dezvoltați parteneriat cu pacientul.
- Concentrați-vă pe preocupările și prioritățile pacientului dumneavoastră.
- Folosiți: *Evaluati, Recomandați, Convingeți, Asistați și Aranjați*.
- Conectați pacientul cu „suporterul DOT” (de asemenea, numit suporterul tratamentului tuberculozei).
- Sprijiniți auto-managementul pacientului, care se referă la îngrijire și necesitățile personale.
- Organizați monitorizarea.
- Implicați „pacienți-experti”, educatori între egali și personalul auxiliar din instituțiile medicale.
- Aliniați pacientul la resurse și suport la nivelul comunității.
- Folosiți informații scrise-registre, planuri de tratament, carduri de tratament și informații scrise pentru pacienți, în scopul documentării, monitorizării și reamintirii.
- Lucrați în echipă.
- Asigurați continuitatea asistenței.

Complianța la tratament

Complianța la tratament constituie elementul esențial al succesului tratamentului antituberculos. Două intervenții majore au fost utilizate pentru ameliorarea aderenței la tratament și pentru prevenirea emergenței rezistenței la preparatele antituberculoase: terapia sub directă observare (DOTS) și utilizarea comprimatelor ce conțin combinații fixe de medicamente antituberculoase.

Complianța la tratament în controlul tuberculozei poate fi definită ca: modalitatea prin care comportamentul pacientului de urmare a tratamentului coincide cu tratamentul prescris. Sinonime pentru complianță propunem: *aderența la tratament, fidelitatea tratamentului, continuarea tratamentului*.

Complianța impune implicarea activă a pacientului în procesul terapeutic, prin informarea sa și prin cooptarea deciziei medicale. Abordarea modernă a bolii și bolnavului, numită abordare centrată pe pacient, care respectă sistemul de valori și credințe, rutinele existențiale, crește complianța la tratament, vizând menținerea și creșterea calității vieții pacientului, în ciuda bolii.

- **Aderența la tratament** presupune primirea cu strictețe a terapiei prescrise de medic pacientului, acesta administrând toate medicamentele prescrise pe întreaga durată a tratamentului.
- **Non-aderența** reprezintă refuzul sau incapacitatea pacientului de a administra medicamentele prescrise de către medic. Comportamentul non-aderent reprezintă cea mai mare problemă în controlul TB și poate avea consecințe grave.

Factori care influențează complianța la tratamentul tuberculozei:

- factori care țin de pacient;
- factori care țin de tratament și de complexitatea sa;
- factori care țin de boală – tuberculoza;
- factori care țin de sistemul de sănătate și de relația medic – pacient;
- factori geografici și socio-economici.

Tabelul 14

Factori care influențează complianța la tratamentul tuberculozei

Factori care țin de pacient	Deficitul la nivel cognitiv (ex. la nivel de înțelegere sau memorizare)
	Asocierea alcoolismului și/sau a consumului de droguri
	Stilul de viață suprasolicitat
	Lipsa suportului social
	Lipsa informațiilor cu privire la tratament
	Percepția că beneficiile terapiei sunt depășite de costuri

	Depresia
Factori care țin de tratament	Regimul terapeutic complex (număr mare de medicamente)
	Reacții adverse ale terapiei antituberculoase
	Interferența cu activitatea zilnică a pacientului
Factori care țin de boală	Stadiul timpuriu al bolii (practic asimptomatic)
	Stadiul tardiv al bolii (simptome evidente și multiple, recurențe în ciuda tratamentelor)
	Persistența anumitor simptome sau semne
	Coexistența altei/altor boli
Factori care țin de relația medic-pacient	Lipsa unei comunicări deschise cu pacientul sau comunicare insuficientă
	Lipsa încrederii și respectului reciproc
	Lipsa de atenție acordată efectelor secundare ale terapiei
	Atitudine care indică lipsa suportului din partea medicului
	Nerespectarea confidențialității
	Lipsa unei ambianțe calde, suportive în unitatea de tratament
Factori geografici/socio-economici	Situații de schimbare a climei
	Distanța mare față de centrul de tratament, costurile ridicate ale transportului
	Inexistența facilităților pentru pacient (cheltuieli de transport, soluții pentru a plasa copilul în îngrijire pe perioada spitalizării, etc.)
	Situația socio-economică scăzută, sărăcia
	Analfabetismul, nivelul scăzut de educație
	Lipsa de rețele eficiente de suport social
	Cultura și ideile preconcepute despre boli și tratament

Grupuri de risc la non-complianță:

- persoane cu eșecuri terapeutice anterioare – persoanele care au eșuat anterior în completarea curelor terapeutice anti TB sau a altor tratamente;
- persoane drogdependente;
- persoane cu afecțiuni mentale, emoționale, psihice nedeclarate sunt susceptibile de a lua supradoze;
- persoane care au unele modificări organice care împiedică înghițirea comprimatelor (de exemplu, structura esofagului);
- persoane care ar trebui să fie mai demne de încredere. Acest grup este cel mai frustrant grup pentru personalul medical, deoarece riscul de non-complianță la această categorie de persoane pare inițial mic, însă interesul scade cu timpul;
- persoane oneste, care recunosc de la început dificultatea de a înghiți comprimatele și o mărturisesc medicului;
- persoane în relații de slabă calitate cu personalul medical. Relația personală medic – pacient poate fi uneori stresantă;
- alte persoane – așa-ziii șmecheri, care primesc medicamentele, dar trișează și nu le înghit, dar vor să se asigure totuși de eventualele stimulente (beneficii).

Majoritatea pacienților reacționează pozitiv la preocuparea arătată de cel care îi tratează și la importanța pe care o acordă medicul complianței pacientului la regimul medicamentos.

Strategii de ameliorare a complianței în tratamentul tuberculozei:

- DOT;
- educația pentru sănătate;
- ameliorarea relației pacient-medic;

- utilizarea de stimulente;
- motivarea personalului medical și supervizarea acestuia;
- intervenția psihoterapeutică.

Conform părerii cercetătorului **Pozsik (1993)**, un program DOT calitativ trebuie să satisfacă următoarele exigențe:

- să fie o procedură terapeutică standardizată și să urmărească monitorizarea administrării efective a medicamentelor de către pacient;
- să respecte confidențialitatea;
- să nu intercaleze cu programul de lucru al pacientului său cu alte activități zilnice ale acestuia;
- să se armonizeze cu alte servicii de asistență socială, oferite pacientului și/sau familiei acestuia;
- să ia în calcul cooperarea familiei sau a celor din anturajul pacientului;
- să fie vigilent la încercarea unor pacienți de a trișa, inclusiv prin menținerea pacientului în incinta unității spitalicești pentru min. 30 de minute după administrarea tratamentului direct observat;
- să ofere o imagine pozitivă a DOT, inclusiv prin mărturiile altor pacienți (față în față sau înregistrări video);
- să favorizeze o atitudine pozitivă a personalului medical față de acest tip de terapie, care nu trebuie percepută ca o sarcină dificilă pentru medic sau o modalitate de a-l pedepsi pe pacient, ci doar ca cea mai eficientă terapie în tratamentul TB;
- să țină cont că stabilirea unei relații de încredere medic-pacient, precum și consolidarea acesteia este primordială; stimulentele sau recompensele de orice natură pentru pacient, vin abia după ce a fost creată relația de încredere.

DOT se combină cu strategii educaționale, pentru ca efectul terapiei să fie maxim. **Bartlett (1982)** sintetizează în felul următor aceste strategii:

Tabelul 15

Strategii educaționale pentru ameliorarea complianței terapeutice în TB

Problema	Strategia cea mai potrivită
Lipsa cunoștințelor referitoare la boală	Instruirea pacientului (eventual cu ajutorul mijloacelor audio și video), repetarea informațiilor de bază.
Omiterea (uitarea) administrării medicamentelor	Obținerea colaborării familiei/celor din anturajul pacientului, simplificarea regimului terapeutic, utilizarea medicamentelor combinate, crearea unei condiționări a prizei zilnice de alte activități, cutii speciale pentru medicamente, cu compartimente pe zile/ore.
Lipsa motivației de a administra terapia	Evidențierea pericolelor pe care le implică non-complianța, creșterea numărului de vizite la pacient, DOT, furnizarea de recompense/stimulente, adecvate pacientului.
Teama de dependență	Timp suplimentar acordat de medic pentru discutarea efectelor secundare ale terapiei, reasigurări adresate pacientului, instruirea cadrelor medii și/sau studenților pentru a răspunde acestor potențiale temeri.
Lipsa suportului social	Vizite la domiciliul pacientului, încurajarea unor membri ai familiei sau ai anturajului pacientului de a asista la vizita la spital.
O relație deficitară de comunicare medic-pacient	Dezvoltarea abilităților de comunicare verbală și non-verbală la medici, îmbunătățirea accesibilității și dezvoltarea continuității îngrijirii, furnizarea de suport social, stimulente și recompense pentru pacient.

Intervenții pentru creșterea complianței la tratamentul antituberculos:

Consiliere psihologică (individuală sau de grup) urmărește integrarea terapiei în programul obișnuit al pacientului, clarificarea unor aspecte ale terapiei pentru pacient, suportul personal sau telefonic acordat la nevoie.

Mnemotehnici (reminder-e) – boxe pentru medicamente cu compartimente diferențiate pe zile/ore, descrieri detaliate ale aparenței fizice a medicamentelor, ceas cu alarmă.

Auto-monitorizarea complianței – evidența scrisă a administrării medicamentelor, încurajarea discutării cu medicul a abaterilor (in)voluntare de la regimul terapeutic și a motivelor posibile pentru acestea (ex. reacțiile adverse ale medicamentelor).

Simplificarea regimurilor terapeutice – construirea, în măsura posibilului, a unui regim terapeutic care maximizează eficiența și minimizează numărul de medicamente.

Alte mijloace de realizare practică:

- sms-uri pentru pacienți, în scopul reamintirii datei de tratament;
- măsuri întreprinse în situația când pacientul nu vine să ia tratamentul;
- suportul autorităților publice locale și al poliției;
- contract semnat/angajament de revenire la tratament încheiate cu pacientul;
- sprijinul unor persoane din același mediu/grup social care oferă suport pacientului să continue administrarea tratamentului direct observat și monitorizează, zi de zi, pacientul care ia comprimatele.

Datorită atitudinii grijulii și a unei insistențe delicate din partea celor responsabili de tratamentul direct observat, pacientul este convins să prelungească administrarea preparatelor antituberculoase în majoritatea cazurilor.

Pacienții care întrerup tratamentul

În unele cazuri, în ciuda tuturor eforturilor colectivului medical implicat la tratament, pacienții pot întrerupe tratamentul. Dacă un pacient cu TB întrerupe tratamentul sau omite doze din medicația antituberculoasă, atunci dumneavoastră, furnizorii de asistență medicală primară ar trebui să:

- **informați** comunitatea sau serviciul TB;
- **contactați** telefonic pacientul și/sau vizitați acasă sau la serviciu, cu respectarea aspectelor etice, pentru a găsi motivul non-complianței, discutați situația și încurajați pacientul să continue tratamentul fără întreruperi;
- **luați** doza de medicamente antituberculoase pentru ziua respectivă cu Dumneavoastră pentru a administra tratamentul în timpul vizitei;
- **determinați** dacă există alte circumstanțe (alte afecțiuni sau situații familiale) care nu permit pacientului să efectueze tratamentul și să încerce rezolvarea acestor situații;
- **discutați** cu familia pacientului și solicitați acestora să ajute și să încurajeze pacientul;
- **repetăți** importanța finalizării tratamentului atât pacientului, cât și membrilor familiei;
- **comunicați** imediat reprezentantului serviciilor specializate TB, dacă pacientul nu poate fi găsit;
- **apelați** la sprijinul organelor de poliție și al autorităților publice locale, în cazul în care persoanele bolnave refuză administrarea tratamentului.

Activități derulate la nivelul asistenței medicale primare în administrarea tratamentului antituberculos:

- **Faceți programări** când este convenabil pentru pacient; aceasta ar putea îmbunătăți complianța.
- **Utilizați** stimulente, ca de exemplu ajutoare alimentare sau de transport, unde este cazul. Acestea pot avea un impact major asupra schimbării mentalității, mai ales la pacienții social-vulnerabili.
- **Obțineți** suportul familiei pacientului, dacă este posibil.
- **Referiți** pacienții, dacă este cazul, către programe specializate de asistență sau consiliere, în vederea rezolvării problemelor, incluzând aici problemele de sănătate mintală sau consumul de droguri.
- **Urmăriți** rezultatele acestor îndrumări, întrebând pacientul despre aceste servicii la programările următoare.

- **Cooperati** cu asistenții sociali sau ONG pentru a încerca găsirea pacienților necooperanți, deținuților eliberați etc.

Un furnizor de asistență medicală primară trebuie să facă tot posibilul pentru a oferi fiecărui pacient cu tuberculoză tratamentul eficient. Demonstrând o preocupare reală, insistență și amabilitate, cel care acordă asistență, poate convinge pacientul să continue tratamentul anti-TB.

Instruirea pacienților

O relație bazată pe încredere între pacientul cu tuberculoză și cei ce asigură asistență medicală primară poate contribui la creșterea complianței pacientului la tratament. Pacienții și personalul medical sunt în egală măsură responsabili pentru asigurarea complianței la tratament. Pentru dezvoltarea complianței, pacientul și membrii familiei trebuie să conștientizeze informațiile referitoare la tuberculoză, inclusiv ceea ce este necesar pentru tratament și vindicare. Consilierea și educarea pacientului sunt părți integrale ale procesului de tratament. Lucrătorul medical trebuie să fie în contact permanent cu pacientul și să-l susțină din momentul stabilirii diagnozei până la vindecarea definitivă.

Cei implicați în asistența medicală primară a pacientului cu tuberculoză trebuie:

- **să fie politicoși, atenți și respectuoși;**
- **să trateze pacientul cu considerație;**
- **să ofere pacientului ocazia de a-și exprima neliniștile și de a adresa întrebări.**

Din momentul stabilirii diagnosticului, pacientul trebuie să primească informația de bază cu privire la tuberculoză și cum se transmite aceasta. Bolnavul poate fi dezorientat și atunci el trebuie convins că tuberculoza este curabilă. Este necesar să-i povestim pacientului despre cursul de tratament și să-i explicăm necesitatea administrării medicamentelor sub supraveghere directă. Unii pacienți pot considera că administrarea zilnică a medicamentelor este o povară și o pierdere de timp. În acest caz lucrătorul medical trebuie să convingă pacientul de contrar.

Întâlnirile cu bolnavii pentru administrarea supravegheată a preparatelor, zilnic sau de 3 ori în săptămână, oferă multe posibilități pentru lucrul de instruire. Lucrătorul medical trebuie să manifeste în fiecare caz o atitudine binevoitoare față de bolnav, astfel încât acesta să aibă dorința să se întoarcă pentru a lua următoarea doză.

Lucrul de instruire al pacientului este important, mai cu seamă, în faza incipientă de tratament, însă pentru obținerea succesului total trebuie continuat pe toată durata cursului.

Comunicarea eficientă nu este doar o conversație sau un sfat. Aici trebuie adresate întrebări, e necesar ca pacientul să fie ascultat atent și ajutat în rezolvarea problemelor legate de boală, ținându-se cont de grijile și nevoile lui. Un contact bun cu pacientul se stabilește la prima întâlnire, când lucrătorul medical i se adresează bolnavului pe nume și îi propune să se facă cât mai comod în timpul convorbirii. Lucrătorul medical trebuie să aibă o atitudine respectuoasă față de pacient, să-i vorbească privindu-l în ochi, să-i propună interlocutorului să acorde întrebări. O comunicare eficientă este necesară nu doar pentru a-i oferi bolnavului date importante despre tuberculoză și tratamentul acesteia. Comunicarea eficientă contribuie la convingerea pacientului să vină regulat pentru administrarea medicamentelor.

Pentru a oferi bolnavilor informația despre tuberculoză și tratamentul ei și pentru a-i convinge despre necesitatea administrării neîntrerupte a preparatelor, trebuie să utilizăm metode de comunicare eficientă. Iată câteva recomandări:

- *adresați întrebări și ascultați atent răspunsurile propuse;*
- *propuneți-i pacientului să întrebe ceea ce-l poate deranja;*
- *vorbiți clar și accesibil;*
- *faceți convorbirea plăcută pentru pacient;*
- *pentru o singură conversație informațiile trebuie să fie laconice;*
- *discutați subiectele importante la începutul și la finele convorbirii;*
- *repetăți informația esențială;*
- *utilizați exemple concrete;*
- *adresați întrebări verificatoare.*

La prima conversație cu pacientul discutați următoarele subiecte:

- ✓ Ce este tuberculoza?

- ✓ Tuberculoza se vindecă!
- ✓ Tratamentul tuberculozei.
- ✓ Necesitatea controlului nemijlocit al tratamentului.
- ✓ Răspândirea tuberculozei.
- ✓ Simptomele tuberculozei.
- ✓ Cum prevenim răspândirea tuberculozei?
- ✓ Necesitatea de a finisa tratamentul.
- ✓ Care sunt consecințele urmării/sistării tratamentului?

Activitatea de instruire este un proces neîntrerupt. După prima convorbire cu pacientul, lucrătorul medical trebuie să revină la o activitate asemănătoare în timpul fiecărei conversații. Trebuie să discute următoarele:

- ✓ *tipul și culoarea preparatelor;*
- ✓ *cantitatea și frecvența administrării comprimatelor/injecțiilor;*
- ✓ *efectele adverse ale preparatelor;*
- ✓ *tratamentul în faza inițială;*
- ✓ *periodicitatea și însemnătatea examinării sputei și a rezultatelor acestora;*
- ✓ *tratamentul în faza de menținere;*
- ✓ *consecințele nerespectării tratamentului sau sistarea acestuia;*
- ✓ *cum procedăm, dacă pacientul își schimbă viza de reședință și nu a finisat tratamentul.*

Respectarea regimului de tratament înseamnă că pacientul administrează toate preparatele prescrise în timpul indicat. Tuberculoza se vindecă aproape întotdeauna, dacă pacientul cooperează în procesul de tratare. Multe cazuri de nerespectare a regimului de tratament pot fi evitate ca urmare a activității de instruire a pacienților.

În tabelul de mai jos sunt prezentate metodele care ajută la convingerea pacientului despre necesitatea respectării regimului de tratament. Unele dintre metodele enumerate pot fi utile în procesul de instruire, altele pot contribui la comunicarea pozitivă a pacientului cu lucrătorul medical și la un tratament eficient.

Tabelul 16

Metodele care contribuie la respectarea regimului

Activități	Recomandări
Calitatea comunicării cu pacientul	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Acordați-i fiecărui pacient timp suficient. ▪ Nu speriați bolnavul, vorbiți-i binevoitor. ▪ Obțineți de la bolnav obligațiuni în formă orală și scrisă. ▪ Fiți înțelegători și respectați valorile și convingerile pacienților. ▪ Străduiți-vă să corelați tratamentul cu modul de viață al pacientului, mai ales în faza de menținere. ▪ Mențineți contactul cu serviciile de asigurări sociale. ▪ Vorbiți respectuos cu pacientul. ▪ Fiți consecvenți în vorbe și în fapte.
Lucrul instructiv cu pacienții	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La prima întâlnire cu pacientul clarificați subiectele cele mai importante. ▪ Explicați-i clar ce doriți de la bolnav; agitația din cauza diagnozei stabilite îl poate împiedica să conștientizeze ceea ce îi spuneți. ▪ Însoțiți instrucțiunile orale de instrucțiuni scrise. ▪ Spuneți-i de la bun început despre durata tratamentului. ▪ Nu supraîncărcați pacientul cu informații. ▪ Vorbiți clar și accesibil. ▪ Utilizați materiale demonstrative clare și accesibile pacientului. ▪ Urmăriți reacția pacientului la spusele dumneavoastră. ▪ Evaluați cunoștințele și viziunea pacientului despre tuberculoză; țineți cont de ele, pe cât e posibil, la elaborarea planului de tratament.

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ascultați pacientul și străduiți-vă să înțelegeți ce știe și ce crede el despre tuberculoză și despre tratarea acesteia. ▪ Țineți cont de frica de boală a pacientului. ▪ Repetați prescripțiile pe care le-ați făcut; convingeți-vă că pacientul le-a înțeles corect. ▪ Explicați clar ce se cere de la bolnav. ▪ Răspundeți exact la întrebările pacientului.
Tratamentul	<ul style="list-style-type: none"> ▪ E necesar să-i reamintiți bolnavului anumite lucruri (însemnări în calendar, sunete la telefon etc.). ▪ Luați legătura imediat cu bolnavul, dacă nu s-a prezentat la tratament. ▪ Întrebați pacientul despre apariția efectelor adverse. ▪ Explicați-i exact ce să întreprindă, dacă acestea apar.
Activitatea instituției medicale	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Creați un anturaj confortabil pentru pacient. ▪ Urmăriți ca personalul medical să adopte o atitudine respectuoasă și plină de compasiune față de bolnav. ▪ Străduiți-vă să corelați programul de lucru și orarul cu necesitățile pacientului. ▪ Urmăriți ca primirea medicamentelor, colectarea analizelor și comunicarea cu personalul medical să nu solicite de la bolnav timp și eforturi suplimentare. ▪ Urmăriți predispoziția lucrătorilor medicali; în caz de necesitate dispuneți instruirea lor în acest sens. ▪ Nu divulgați informația obținută de la pacient. ▪ Facilitați obținerea de către pacient, în măsura posibilităților, ceea ce le este necesar (ex.: hrana pentru cei fără domiciliu stabil). ▪ În caz de necesitate, folosiți-vă de serviciile translatorului.

TUBERCULOZA LA COPII

Tuberculoza la copii, adesea subdiagnosticată și ascunzându-se sub simptomatologia altor afecțiuni pulmonare sau extrapulmonare este diagnosticată, uneori tardiv, în stadiul de complicații ca meningita și TB miliară. Tuberculoza trece de multe ori neobservată în rândul copiilor, pentru că semnele ei nu sunt specifice. Diagnosticul tuberculozei la copii este adesea dificil, fiind, în cele mai multe cazuri, indirect, deoarece izolarea *M.tuberculosis* („standardul de aur“ în diagnosticul pozitiv) este în puține situații disponibil din cauza lipsei sputei și/sau a expectorației reduse, precum și prin caracterul paucibacilar al produselor biologice.

Medicul de familie are un rol important la stabilirea cât mai rapidă a suspiciunii de tuberculoză, sprijinit de o anchetă epidemiologică temeinică. Lucrătorii asistenței medicale primare trebuie să cunoască factorii de risc și simptomele tuberculozei la copii. Dacă la copil au apărut simptome sugestive pentru tuberculoză el trebuie să fie examinat și prezentat fiziopneumologului.

Infecția TB la copii rămâne asimptomatică la 90% din cazuri și se transformă în boală doar la 10%. Cu cât infecția TB se produce la o vârstă mai mică, riscul pentru evoluție spre boala TB este mai mare. Până la vârsta de 5 ani, din cauza maturizării incomplete a sistemului imunologic, se înregistrează un risc crescut pentru transformarea infecției în boală și pentru diseminare. Infecția se poate produce în copilărie, iar boala poate să se dezvolte la toate categoriile de vârstă, inclusiv la adult.

Există 2 perioade de risc crescut pentru forme severe de boală:

- ✓ La copiii până la vârsta de 3 ani este mai frecventă diseminarea hematogenă cu forme grave de TB (tuberculoza miliară și meningita tuberculoasă);
- ✓ La adolescentul la care mai frecvent tuberculoza evaluează ca forma pulmonară și există riscul evoluției spre forma de tuberculoză secundară.

În cazul copiilor malnutriți, indiferent de vârstă, pot să se dezvolte forme severe de TB.

Tuberculoza care apare în urma infecției, la persoanele neinfectate anterior, este numită **tuberculoza primară**.

Particularitățile *tuberculozei primare*:

- se dezvoltă după primul contact al copilului cu *M.tuberculosis*;
- este răspândită preponderent la copii și adolescenți;
- are loc conversia probei tuberculice cu apariția virajului tuberculinic;
- se dezvoltă pe un fon de hipersensibilitate de tip întârziat, de aceea probele tuberculice sunt hiperergice;
- sunt caracteristice reacții paraspecifice – *eritemul nodos*, *cerato-conjunctivita flictenulară*, *sindromul poliarticular (reumatismul Ponse)*, *poliserozită*;
- în procesul patologic este implicat sistemul limfatic, tuberculoza primară fiind o infecție limfotropă;
- poate avea o evoluție gravă la copiii mici, până la vârsta de 3 ani, cu complicații severe (diseminări hematogene, meningită tuberculoasă) care poate lua sfârșit cu decesul;
- la majoritatea copiilor evoluează benign cu vindecare spontană, chiar în lipsa tratamentului;
- se înregistrează multirezistența primară a micobacteriilor de tuberculoză față de preparatele antituberculoase.

Formele clinice ale tuberculozei primare:

- **Complex tuberculos primar** este o formă a tuberculozei primare la copii și adolescenți cu substratul morfologic – inflamația specifică a țesutului pulmonar (afectul primar), implicarea în proces a căilor limfatice (limfangită) și a ganglionilor limfatici intratoracici (limfadenită) sau adenopatie (frecvența – 30 – 35%).
- **Tuberculoza ganglionilor limfatici intratoracici** este o formă primară extrapulmonară cu inflamație specifică a ganglionilor limfatici intratoracici, care este răspândită preponderent la copii și adolescenți (frecvența – 70%).

Diagnosticul de tuberculoză la copii poate fi suspectat în următoarele cazuri, atunci când:

1. copiii sunt în contact cu un bolnav de tuberculoză (din focar);
2. copii simptomatici.

Diagnosticul de TB în cazul copiilor este mai dificil, în comparație cu cel al adulților, din motive complexe: raritatea confirmării bacteriologice, semne clinice nespecifice, aspect radiologic dificil de interpretat. Mai puțin de jumătate din copiii cu TB au simptome sugestive de boală. Acest lucru este valabil mai ales în cazul copiilor cu malnutriție. În absența confirmării bacteriologice, considerată „standardul de aur”, diagnosticul pozitiv trebuie fundamentat pe mai multe elemente, niciunul dintre ele nefiind singur suficient. Astfel, trebuie luate în considerare:

- *contextul epidemiologic;*
- *factorii de risc;*
- *manifestările clinice;*
- *IDR la PPD;*
- *modificările radiologice;*
- *testele de laborator modificate.*

Lucrătorii AMP trebuie să acorde atenție riscurilor de TB la copii și simptomelor care apar.

Contextul epidemiologic:

- **Identificați sursa de infecție** (contact cu un bolnav TB). Identificarea sursei de infecție se face prin ancheta epidemiologică. Ancheta epidemiologică ascendentă își propune să identifice sursa de infecție pentru un copil suspectat de TB. Prezența contactului mărește posibilitatea TB la copii, iar în unele cazuri ajută la depistarea a unui bolnav TB contagios necunoscut. Ancheta epidemiologică descendentă se declanșează în urma diagnosticării unui caz de TB pulmonară la adult, când este necesară identificarea tuturor persoanelor contacte, pe care cazul sau sursa i-a infectat.

- Dacă copilul are contact cu un bolnav activ TB sau care a suportat TB în trecut, evaluați detaliile privitor la tratamentul acestui bolnav, inclusiv regimul terapiei medicamentoase, datele despre sensibilitatea la preparatele antituberculoase, informația despre respectarea regimului și evidența bolnavului.

Factorii de risc:

- **Evaluați** prezența la copii a factorilor de risc:
 - ✓ virajul tuberculinic recent sau în trecutul apropiat;
 - ✓ examinări radiologice precedente;
 - ✓ vaccinarea și revaccinarea BCG;
 - ✓ stări somatice fiziologice și patologice;
 - ✓ tratamente medicamentoase recente și din trecutul apropiat.

Manifestări clinice în tuberculoza copiilor:

- **Evaluați** prezența la copii a **sindromului de intoxicație** („sindrom de impregnație bacilară”), care se instalează insidios, persistă, se agravează progresiv și nu este influențat de medicația simptomatică:
 - ✓ inapetență;
 - ✓ stare subfebrilă prelungită sau „febră de invazie”, inițială (ascensiune lentă, urmată de un platou febril de 2 – 4 săptămâni);
 - ✓ transpirații predominant nocturne;
 - ✓ pierdere ponderală sau incapacitatea de a adăuga în greutate;
 - ✓ astenie, surmenare, scaderea performanțelor școlare la copii.

NOTĂ: *Simptomele nu sunt specifice, dar prezența, gruparea lor și mai ales trenanța lor obligă la suspiciunea unei TB și declanșarea investigațiilor complementare de diagnostic. Este necesar un diagnostic diferențial cu afecțiuni ce apar mai frecvent la copii și cuprind asemenea simptome în tabloul clinic: afecțiuni cronice din sfera ORL, hepatita virală acută, reumatismul articular acut, parazitoze intestinale, malnutriție de diferite cauze, etc.*

- **Evaluați** prezența la copii a următoarelor simptome pulmonare :
 - ✓ tusea persistentă mai mult de 2-3 săptămâni, inițial este seacă, ulterior devenind în câteva săptămâni productivă cu spută mucoidă, mucopurulentă sau purulentă;
 - ✓ hemoptizia – apare rar la copii;
 - ✓ durerea de tip pleuritic, apare uneori la pacienți cu leziuni parenchimatose subpleurale, dar mai poate fi o consecință a suprasolicitării musculare datorate tusei persistente;
 - ✓ dispneea în formele extinse de TB pulmonară.
- **Evaluați** prezența la copii a eritemului nodos și kerato-conjunctivitei flictenulare, care sunt evocatoare pentru diagnosticul de TB la copil:
 - ✓ **eritemul nodos** apare după 4 – 8 săptămâni de infecție cu frecvență de 10 – 20% sub forma unei „erupții” maculo-papulo-nodulară în derm, situată pe fața anterioară a gambelor și pe fața posterioară a brațelor, leziunile sunt supradenivelate, dureroase, roșii, iar în evoluție devin maro; nu cedează la antiinflamatorie sau antibiotice nespecifice, doar la medicație antituberculoasă;
 - ✓ **kerato-conjunctivita flictenulară** apare aproximativ la 12 luni de la infecție, evoluează, de obicei acut cu lăcrimare, durere, fotofobie.
- **Evaluați** prezența la copii a următoarelor simptome locale, de afectare organică, sugestive pentru tuberculoza extrapulmonară:
 - ✓ **adenopatie periferică indolentă**;
 - ✓ **angulare a coloanei vertebrale** (în special, apărută recent, poate fi ca urmare al destrucției vertebrale TB);
 - ✓ **simptome din partea SNC**;
 - ✓ **balonarea abdomenului și ascita**;
 - ✓ **hepatomegalie, splenomegalie**;

- ✓ **tumefiere ale articulațiilor sau oaselor;**
- ✓ **meningita**, care nu se supune tratamentului antibacterian obișnuit, cu debut subacut sau tensiune intracraniană mărită.

NOTĂ: *La copiii foarte mici se iau în considerare: semne ale compresiei ganglio-bronșice (tirajul sau cornajul) sau hepatosplenomegalia, convulsiile, parezele sau alte semne meningo-encefalitice sugestive pentru diseminările miliare.*

Examenul fizic

Examenul fizic pulmonar oferă puține informații pentru diagnostic, lipsite de specificitate. În funcție de tipul leziunilor pot fi puse în evidență raluri bronhice, raluri alveolare etc. Adeseori, examenul fizic al toracelui este normal, cu discordanță radio-clinică. În formele diseminate de TB se pot pune în evidență hepatomegalie, splenomegalie, limfadenopatie periferică. Adenopatia periferică se înregistrează, în special la nivelul ganglionilor latero-cervicale. Modificările clinice constatate trebuie interpretate integrat cu cele radiologice și corelate cu contextul epidemiologic sugestiv (ancheta epidemiologică pozitivă).

Referiți urgent copiii la consultația ftiziopneumologului, dacă caracterul simptomelor indică o probabilitate mare de tuberculoză, anume:

- *prezența simptomelor mai mult de 4 săptămâni;*
- *pierdere ponderală până la 60% din masa inițială și se păstrează mai mult de 4 săptămâni;*
- *persistența febrei care nu răspunde la tratamentul antibacterian nespecific.*

Testul la tuberculina (IDR Mantoux 2UT):

- **Referiți copiii** pentru IDR Mantoux 2UT;
- **Evaluati** rezultatul IDR Mantoux 2UT:
 - ✓ Rezultativ pozitiv nu indică prezența TB, dar numai infectarea TB sau alergia postvaccinală. Reacția pozitivă este marker al infecției TB, fără corelație cu tuberculoza activă.
 - ✓ O reacție negativă sugerează o afecțiune netuberculoasă, dar nu exclude diagnosticul de TB. IDR Mantoux 2UT frecvent este negativă, dacă copilul a fost infectat TB recent, dacă este HIV-infecțat, malnutriție severă sau el are tuberculoză diseminată.

Examenul radiologic:

- **Referiți copiii** la examenul radiologic al cutiei toracice. Cel mai frecvent, în cazul tuberculozei primare se observă următoare modificări:
 - ✓ limfadenopatie intratoracică, mai frecvent hilară și a grupei paratraheale pe dreapta;
 - ✓ atelectazie segmentară;
 - ✓ opacități parenchimotoase de tip bronho/pneumonic;
 - ✓ pleurezie;
 - ✓ opacități micronodulare diseminate în tuberculoza miliară (în stadii precoce a bolii pot lipsi).
- Diagnosticul de adenopatie hilară este mai bine susținut pe radiografie de profil.
- Se recomandă interpretarea radiografiei de cel puțin doi specialiști.
- Interpretarea în context epidemiologic ridică gradul de specificitate a modificărilor radiologice (modificările radiologice la contacti au un grad de specificitate mai mare).

Recoltarea materialului patologic:

- ✓ **Referiți copiii** suspecți, mai mari de 5 ani și adolescenții la examenul microscopic al sputei la BAAR (la cei mai mici se va examina lavajul gastric).

Pentru recoltarea produselor provenite din căile respiratorii se recomandă utilizarea camerelor de recoltare. La copiii care nu expectorează se poate recurge la examinarea sputei induse și aspiratului bronșic. Pentru a crește colecția de spută la copiii mai mari se utilizează inhalatia de soluție salină supraîncălzită nebulizată, administrată prin mască, timp de 15 minute. În cazul tuberculozei extrapulmonară vor fi examinate și alte materiale patologice.

Diagnosticul microbiologic

Randamentul examenului microbiologic în cazul tuberculozei la copii este mai scăzut, decât la adulți, datorită produselor patologice paucibacilare și dificultății obținerii de produse adecvate examenului microbiologic. Un examen microbiologic constă din examinarea mai multor eșantioane (două pentru spută și două din aspiratul gastric). Din fiecare produs se recomandă a se efectua examen microscopic, Xpert MTB/RIF, cultură cu determinarea sensibilității la preparatele antituberculoase. Utilizarea sistemelor de detecție rapidă a micobacteriilor are avantajul reducerii semnificative a timpului pentru obținerea rezultatelor.

Criteria de diagnostic în TB copiilor (de suspiciune, probabilitate și de certitudine)

➤ **De suspiciune:**

- Copiii contactează cu o sursă confirmată sau suspectată de TB.
- Orice copil care nu se reface complet după rujeolă sau tuse convulsivă.
- Orice copil care prezintă scădere în greutate, febră și tuse, simptome care nu au răspuns la tratamentul cu antibiotic administrat pentru presupusa afecțiune respiratorie nespecifică.
- Orice copil cu adenopatie superficială nedureroasă.

➤ **De probabilitate:**

Un caz suspect la care se adaugă:

- Test tuberculinic pozitiv (> 10 mm la copii vaccinați BCG; > 5 mm la copii nevaccinați BCG).
- Aspect radiologic sugestiv.
- Examen histopatologic sugestiv pentru TB.

➤ **De certitudine:**

- Xpert MTB/RIF pozitiv.
- Rezultat BAAR pozitiv la examenul microscopic*.
- Izolarea și identificarea *Mycobacterium tuberculosis complex* prin culturi.

*Microscopia pozitivă pentru BAAR poate fi realizată și de alți germeni acido-alcool-rezistenți.

NOTĂ: Se recomandă ca diagnosticul de TB să fie acceptat dacă au fost identificate măcar 3 criterii de probabilitate. Chiar și în această situație diagnosticul de TB rămâne tot de „probabilitate”. Singurul criteriu de certitudine este **identificarea MBT prin cultură**.

Tratamentul tuberculozei la copii

Tratamentul tuberculozei la copii respectă aceleași principii și utilizează aceleași mijloace, asemeni tratamentului TB adultului, prezentând însă și particularități specifice. Regimurile terapeutice pentru tratamentul TB la copii sunt identice cu cele ale adultului, ceea ce diminuează erorile de prescriere și ameliorează complianța la tratament.

Medicamentele antituberculoase esențiale utilizate în tratamentul copiilor sunt identice cu cele utilizate la adult. Copiii, în comparație cu adulții, tolerează doze mai mari în raport cu greutatea corporală (kg) și dezvoltă mai rar reacții adverse. Având în vedere riscul de hepatotoxicitate indusă de medicamente, OMS recomandă următoarele doze de medicamente antituberculoase pentru tratamentul tuberculozei la copii:

Tabelul 17

Doze zilnice ale preparatelor antituberculoase de prima linie recomandate la copii

Preparatele antituberculoase	Doza și intervalul (mg/kg greutate corporală)	Doza maximă (mg)
Isoniazida (H)	10 (7-15) ^a	300
Rifampicina (R)	15 (10-20)	600
Pirazinamida (Z)	35 (30-40)	
Etambutol (E)	20 (15-25)	

^aLimita superioară a intervalului pentru doza Isoniazidei este valabilă pentru copiii mai mici; cu cât copiii cresc mai mari, cu atât limita inferioară a intervalului de dozare devine mai corespunzătoare.

Vârsta mică potențează metabolizarea medicamentelor: o anumită doză de medicament în mg/kg, atunci când este administrată unui copil (până la vârsta de 5 ani), nu poate ajunge la același nivel în sânge ca atunci când se administrează unui copil mai mare sau adult. Prin urmare doze mai mari mg/kg sunt necesare la copiii mici pentru a atinge niveluri care se consideră că produc activitatea bactericidă suficientă.

NOTĂ: *Odată ce copiii se apropie de masa corporală de 25 kg, clinicienii pot utiliza dozele recomandate pentru adulți.*

Luând în considerare riscul de toxicitate asociat cu utilizarea streptomisinei, nu se recomandă utilizarea streptomisinei în schemele de tratament standarde cu preparatele antituberculoase de prima linie. Streptomisina trebuie să fie rezervată pentru tratamentul tuberculozei multidrogrezistente la copiii cu sensibilitatea cunoscută la acest medicament. Streptomisina administrată injectabil este dureroasă. Etambutolul (cunoscut ca având posibile efecte adverse oculare) nu este recomandat la vârste mici, deoarece la această vîrstă copilul nu sesizează modificările funcției vizuale.

Copiii cu meningită TB și TB osteoarticulară suspectată sau confirmată trebuie să fie tratați cu o schemă de tratament din patru medicamente (HRZE) timp de 2 luni, urmată de o schemă de tratament din două medicamente (HR), timp de 10 luni, durata totală a tratamentului fiind de 12 luni. Dozele preparatelor antituberculoase recomandate pentru tratamentul meningitei tuberculoase și TB osteoarticulare sunt aceleași ca și cele descrise pentru tuberculoza pulmonară.

Copiii cu TB pulmonară sau meningita tuberculoasă suspectată sau confirmată, cauzată de bacilii multidrogrezistenți pot fi tratați cu un fluorochinolon în contextul unui regim de TB MDR. Decizia de a trata ar trebui să fie luată de către un medic cu experiență în managementul TB la copii și adolescenți.

TUBERCULOZA ÎN SITUAȚII SPECIALE

Lucrătorii AMP joacă un rol esențial în depistarea tuberculozei și în administrarea tratamentului în condiții de ambulator și trebuie să cunoască particularitățile tuberculozei la pacienți HIV-infecțați, deoarece HIV-infecția crește riscul progresării tuberculozei.

TB activă în timpul sarcinii trebuie tratată, deoarece boala netratată va face mai mult rău mamei și copilului decât medicația standard. Personalul medical trebuie să informeze femeile cu TB însărcinate că succesul tratamentului e important pentru păstrarea sarcinii cu succes până la termen.

Co-infecția TB/HIV

Co-infecția TB/HIV reprezintă o problemă urgentă și gravă de sănătate publică. Unul dintre cele mai importante aspecte ale coinfecției TB/HIV este că cele două infecții se agravează reciproc. Tuberculoza stimulează multiplicarea virusului HIV, iar virusul HIV activează bacilul Koch latent din organism. Imunodeficiența provocată de HIV reprezintă cel mai important factor de risc pentru infectarea sau reactivarea tuberculozei. Persoanele infectate HIV au un risc substanțial mai mare de a progresa de la infecția tuberculoasă latentă la tuberculoză activă în comparație cu persoanele fără infecție HIV. Persoanele cu HIV se pot infecta de tuberculoză și pot deveni surse de infecție, indiferent de nivelul celulelor CD4. TB poate apărea în orice stadiu al bolii HIV, dar pe măsură ce numărul celulelor CD4 scade incidența TB crește. Există dovezi că în cazul persoanelor HIV-pozitive tuberculoza activă conduce la scăderea nivelului de limfocite CD4 și la sporirea încărcăturii virale. Cea mai mare creștere a numărului bolnavilor TB a fost stabilită la persoanele cu vârsta de 25 – 45 de ani, tot în această grupă fiind evidențiată incidența înaltă a bolnavilor SIDA.

Tuberculoza constituie cauza principală a morții provocate de HIV/SIDA în întreaga lume, inclusiv în Republica Moldova. Tuberculoza determină 11 – 50% din decesele pacienților cu SIDA. Diagnosticul tardiv al tuberculozei crește rata mortalității. Tuberculoza la HIV pozitivi are o progresie mai rapidă și un potențial letal mai mare în lipsa diagnosticului și tratamentului. Cu toate acestea, TB se tratează, iar persoanele HIV-pozitive pot fi tratate cu ajutorul medicamentelor antituberculoase cu același succes ca și bolnavii de tuberculoză neinfecțați cu HIV.

Personalul medical, inclusiv AMP, care consultă pacienții HIV-pozitivi sau pacienții cu risc pentru HIV trebuie să:

- ✓ **informeze** pacientul în legătură cu simptomele TB și HIV și cu riscul de infecție și cum să prevină transmiterea;
- ✓ **acorde** atenție formelor comune și modalităților de manifestare a TB la pacienții cu HIV, incluzând aici formele pulmonare, extrapulmonare și diseminate;
- ✓ **asigure** (sau să apeleze la serviciile corespunzătoare pentru) examinarea microscopică la BAAR a 2 frotiuri de spută la un laborator desemnat când se suspectează TB și să îndrume pacientul către serviciile specializate TB în vederea tranșării diagnosticului;
- ✓ **îndrume** pacientul către serviciile de consiliere și testare HIV.

Tabloul clinic

Tuberculoza poate apărea în orice stadiu al infecției HIV, dar manifestările sale variază în funcție de stadiu. Manifestările clinice depind în mare măsură de nivelul imunosupresiei. La persoanele cu nivel CD4 > 350-400 celule/μl, tabloul clinic-radiologic este similar cu cel întâlnit la persoanele neinfectate HIV. Atunci când imunitatea celulară este doar parțial compromisă, tuberculoza pulmonară se manifestă prin aspectul tipic de infiltrate lobare superioare, cu prezența cavernelor, fără adenopatie semnificativă sau revărsat pleural. În stadiile avansate ale infecției HIV aspectul radiologic este adesea atipic, este mai frecvent un aspect de tip tuberculoza primară, cu infiltrate interstițiale difuze sau miliare, situate mediobazal, limfadenopatie hilară și mediastinală, absența leziunilor cavitare. În stadii avansate de imunodeficiență este caracteristică TB diseminată, asociată cu un sindrom Wasting. IDR Mantoux 2UT este frecvent negativă.

La persoanele HIV-infectate mai des se depistează TB extrapulmonară. La majoritatea dintre ei TB extrapulmonară este asociată cu TB pulmonară. Tuberculoza la HIV-infecțiați afectează: ganglionii limfatici periferici (cervicali, axilari, inginali) și ganglionii limfatici centrali (mediastinali, bronhopulmonari, mezenterici); oasele; pielea și țesutul celular subcutanat; membranele seroase (pleurezie, pericardită, peritonită).

Diagnosticul de tuberculoză la pacienții infectați cu HIV poate fi dificil, nu doar din cauza frecvenței crescute a frotiurilor din spută negative, dar și din cauza modificărilor radiologice atipice, lipsei formării granulomului clasic în stadiile avansate și rezultatelor negative la IDR Mantoux. Diagnosticul tuberculozei la persoanele HIV-infectate poate fi dificil și din cauza diversității afecțiunilor pulmonare ce mimează tuberculoza, asociate cu infecția HIV.

Screening-ul la HIV al bolnavilor cu TB:

- Consilierea și testarea voluntară la HIV este indicată obligatorie tuturor persoanelor, de toate vârstele cu TB prezumtivă sau deja confirmată.
- Testarea la HIV se va face doar după o consiliere pre-test și obținerea consimțământului scris pe fișa de consiliere pre-testare. În toate situațiile va fi promovată testarea voluntară, confidențială.
- Pacienților cu TB prezumtivă sau confirmată, testul HIV este recomandat la prima vizită la medicul de familie și obligator, efectuat la prima vizită la medicul fizioterapeut (în cazul când nu a fost testat de AMP).

Screening-ul tuberculozei la persoanele care trăiesc cu HIV:

- ✓ Programul Național de prevenire și control al infecției HIV/SIDA și infecțiilor cu transmitere sexuală în strânsă colaborare cu Programele Naționale de control TB trebuie să asigure depistarea formelor active de tuberculoză la persoanele care trăiesc cu HIV.
- ✓ În momentul când persoana este identificată a fi HIV-pozitivă se va aplica minimul de investigații pentru diagnosticul tuberculozei.
- ✓ Având în vedere riscul sporit de TB, toate persoanele care trăiesc cu HIV, indiferent unde primesc tratamentul, trebuie examinați cu regularitate pentru TB, de fiecare dată când vizitează un centru medical sau la fiecare contact cu un lucrător medical.
- ✓ Persoanele care trăiesc cu HIV asimptomatice sunt supuse sistematic (cel puțin o dată pe an) examenului medical de depistare a TB, în conformitate cu standardele medicale, vor fi examinați radiologic.

Screening-ul pentru TB începe cu verificarea unuia dintre următoarele patru simptome:

- prezența tusei;

- febra;
- pierderea ponderală;
- transpirațiile nocturne.

Prezența, cel puțin a unuia dintre aceste simptome, sugerează necesitatea de a efectua teste de diagnostic TB, deoarece această persoană poate avea TB activă. În cazul în care pacienții care trăiesc cu infecția HIV prezintă semne clinice, caracteristice TB P sau TB EP, sau dacă este depistat un contact recent cu un bolnav de TB, este necesar de efectuat examinarea pentru diagnosticul TB active.

Pentru confirmarea sau infirmarea diagnosticului TB se efectuează:

- examinarea clinică;
- Xpert MTB/RIF;
- microscopia sputei la BAAR;
- examinarea bacteriologică a sputei cu TSM (metode rapide);
- examenul radiologic.

La persoanele cu simptome de TB extrapulmonară trebuie să fie efectuate examinări microbiologice (Xpert MTB/RIF sau cultura) materialelor obținute prin aspirație sau biopsia țesuturilor; la pacienții cu semne de infecție diseminată sau de imunodeficiență progresivă pot fi utile hemoculturi, iar dacă se presupune TB extrapulmonară, se recomandă orice examinări suplimentare, inclusiv HRCT și alte metode adecvate (dacă sunt disponibile).

În cazul în care diagnosticul de TB rămâne neconfirmat, poate fi utilă, pentru a exclude infecțiile bacteriene nespecifice, o cura de tratament complet cu antibiotice cu spectru larg de acțiune.

TARV la persoanele cu co-infecție TB/HIV

Până la inițierea TARV, toți pacienții cu coinfecție TB/HIV vor fi consultați de către medicul infecționist din cadrul cabinetelor teritoriale pentru supravegherea medicală și tratamentul ARV în condiții de ambulatoriu pentru persoanele infectate cu HIV și bolnavilor cu SIDA, se va evalua nivelul CD4, ARN HIV, creatinina, ureea și alte investigații de rutină. TARV se indică la toate persoanele cu infecția HIV și TB activă, indiferent de numărul de celule CD4. TARV se va iniția cât mai curînd, în primele 8 săptămîni de la debutul tratamentului antituberculos. Persoanele care trăiesc cu HIV, și bolnavi de tuberculoză cu imunodeficiență pronunțată (celule CD4 mai mic de 50 celule/mm³), trebuie să înceapă imediat TARV – în primele două săptămîni de la inițierea tratamentului antituberculos. În prezența meningitei tuberculoase TARV trebuie amînată pînă la finalizarea fazei intensive de tratament TB. Decizia inițierii tratamentului ARV și modificarea schemei de tratament aparține medicului infecționist.

Tratamentul TB la persoanele cu co- infecție TB/HIV

Tratamentul TB trebuie început din momentul stabilirii diagnosticului de TB activă. Tratamentul TB are prioritate în raport cu TARV. La începutul tratamentului va fi examinată sputa prin metode rapide și prin metoda culturală cu TSM la toți pacienții. Tratamentul TB se efectuează conform schemelor standarde de tratament, cu administrare zilnică a tratamentului. Răspunsul terapeutic optimal se obține dacă schema terapeutică include H și R. *Rifampicina* este indicată pe toată durata tratamentului. Tuturor pacienților cu TB/HIV li se va asocia tratamentul preventiv *cu co-trimaxazol* (Trimetoprim/Sulfametoxazol) 960 mg pe zi, per os pe toată durata tratamentului antituberculos. Datele disponibile indică faptul că co-trimoxazol-ul este efectiv în prevenirea pneumoniei cauzate de *Pneumocystis jirovecii*, și a encefalitei cauzate de *Toxoplasma gondii*, și, probabil, o serie de alte infecții bacteriene la persoanele care trăiesc cu HIV și TB.

Datele despre TB MDR la infecția HIV/SIDA sunt controversate. Unii autori susțin că tuberculoza multirezistentă ar fi mai frecventă la HIV pozitivi. Imunodeficiența manifestată la persoanele HIV-infectate duce la creșterea numărului de pacienți cu eșec de tratament și la amplificarea rezistenței la preparatele antituberculoase. Pacienții HIV/SIDA au tendința de a dezvolta mai frecvent monorezistență la rifampicină (malabsorbție, diaree, interacțiune cu medicația antiretrovirală). Tratamentul TB MDR la pacienții cu HIV/SIDA se efectuează conform principiilor tratamentului TB MDR. Unicul preparat antituberculos contraindicat persoanelor co-infectate este tioacetazona. Reacțiile adverse sunt mai frecvente, mai ales cele cutanate care pot fi severe și fatale (dermatită exfoliativă, epidermoliză necrotică).

Sindromul de reconstrucție inflamatorie imună (IRIS):

În primele 3 luni de la inițierea TARV la 1/3 din pacienții cu tuberculoză s-a constatat o agravare a stării generale după o ameliorare inițială. Reacția paradoxală apare mai frecvent la pacienții cu tuberculoză diseminată, la cei cu nivelul CD4 foarte jos (<50 celule/mm³) și la cei care au început TARV în primele 2 luni de tratament antituberculos. Această reacție apare ca rezultat al reconstituirii imune, datorită administrării simultane a TARV și tratamentului antituberculos. IRIS (immune reconstitution inflammatory sindrom) se manifestă prin febră înaltă, apariția sau mărirea ganglionilor limfatici periferici sau mediastinali, extinderea leziunilor în SNC, extinderea procesului pe clișeu radiologic.

IRIS este un diagnostic de excludere. Pacienții cu SIDA avansată pot prezenta agravare clinică din cauza a numeroase alte motive. Noi infecții oportuniste sau infecții subclinice anterioare pot fi demascate după reconstituirea imună și pot provoca agravarea clinică. IRIS poate fi, de asemenea, confundată cu vreun eșec al tratamentului TB, iar la pacienții co-infecțați TB poate progresa din cauza rezistenței la medicamente.

Managementul IRIS este complex și depinde de starea clinică a pacientului, precum și de organul și de gradul de implicare. Diferite modalități de tratament au fost utilizate, inclusiv medicamente antiinflamatorii nesteroidiene în formele ușoare și corticosteroizi în formele moderate și severe ale bolii. La pacienții cu IRIS, forme moderate sau severe, pentru ameliorarea stării clinice și reducerea timpului de spitalizare se prescriu corticosteroizi - prednisolon în doză de 1,5 mg /kg pe zi, timp de cel puțin două săptămâni, urmate de o reducere treptată a dozei, timp de cel puțin o lună. În majoritatea cazurilor, acest sindrom se rezolvă fără nicio intervenție și TARV poate continua în siguranță, fără întrerupere.

Tratament preventiv al TB la persoanele care trăiesc cu HIV

Efectuarea tratamentului preventiv al TB la persoanele care trăiesc cu HIV este un element-cheie al asistenței medicale, privind prevenirea infecțiilor persoanelor care trăiesc cu HIV. Programul Național de prevenire și control al infecției HIV/SIDA și infecțiilor cu transmitere sexuală, și serviciile de tratament și de îngrijire pentru infecția HIV sunt responsabili pentru efectuarea acestui tratament.

Persoanele care trăiesc cu HIV, indiferent de gradul lor de imunodeficiență, inclusiv cei care primesc TARV și cei tratați anterior cu preparatele antituberculoase, precum și femeile însărcinate trebuie să primească terapie preventivă cu *izoniazidă*, timp de cel puțin 6 luni.

Copiii care trăiesc cu HIV, cu vârsta mai mare de 12 luni și este puțin probabil să aibă TB activă în rezultatul screening-ului bazat pe simptome, și nu au contact intradomiciliar cu un caz TB trebuie să primească 6 luni de tratament preventiv cu *izoniazidă*. Copiii care trăiesc cu HIV și care au mai puțin de 12 luni, doar acei copii care au contactat cu un caz TB și care sunt examinați la TB trebuie să primească 6 luni de tratament preventiv, dacă TB activă a fost exclusă.

Tratamentul preventiv se efectuează cu *izoniazidă* 10 mg/kg (doza nu va depăși 300 mg în 24 de ore), cu administrare zilnică, direct observat. Efectul protector al tratamentului preventiv cu *izoniazidă*, în rândul persoanelor care traiesc cu HIV, este de scurtă durată (1 – 2,5 ani). Se va efectua numai după excluderea TB active, inclusiv prin metoda culturală și semnarea de către pacient a consimțământului informat. Prolungirea duratei tratamentului preventiv, se va decide individual în cazul fiecărui pacient, reieșind din riscurile clinico-epidemiologice.

Tratamentul preventiv cu *izoniazidă* impune administrarea *piridoxinei (vit B6)* în doză de 25 mg zilnic. În prezența hepatitei (acute sau cronice), a simptomelor de neuropatie periferică, precum și a utilizării frecvente și abuzive de alcool, pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului, din cauza unui risc mai mare de reacții adverse.

NOTĂ: Utilizarea unui singur medicament (*izoniazida*) în timpul tratamentului preventiv nu crește riscul apariției formelor rezistente de TB la *izoniazidă*.

Tuberculoza la femeile gravide și cele care alăptează

În cazul suprapunerii tuberculozei și sarcinii se studiază două aspecte: influența TB și a tratamentului antituberculos asupra sarcinii, nașterii, lăuziei; influența sarcinii asupra TB. Depistarea precoce a TB la femeia însărcinată este importantă pentru a evita formele congenitale de TB și, de asemenea, pentru a preveni transmiterea pe cale aeriană a bolii la copil după naștere. În cazul gravidelor care suferă de

tuberculoză, nașterea prematură (îndeosebi la pacientele din grupele social-vulnerabile) are o frecvență de 2 ori mai mare. Progresarea tuberculozei la femeii în timpul sarcinii constituie o problemă amplă (depinde de forma tuberculozei, gradul insuficienței respiratorii). Nou-născuții se îmbolnăvesc frecvent, copiii se nasc subponderali (cu masă corporală mică), riscul mortalității perinatale crește de 6 ori.

În perioada sarcinii se remarcă frecvent următoarele forme ale tuberculozei: *pleurezie tuberculoasă*, tuberculoza pulmonară infiltrativă cu distrucție, tuberculoza miliară. Tuberculoza depistată la femeii în timpul sarcinii sau în perioada postnatală evoluează, de obicei, mai grav decât cea depistată înainte de sarcină. Aceasta se explică prin restructurarea endocrină a organismului femeii în perioada de sarcină și de alăptare a copilului, precum și prin posibilitățile reduse de examinare și tratament. Gravitatea duce la mobilizarea tuturor resurselor din organismul feminin. Dezvoltarea sistemului osos al fătului necesită un consum mai intens de calciu de către viitoarea mamă. De asemenea are loc dezvoltarea demineralizării nodulelor Ghon și a calcinatelor în ganglioni limfatici și activarea procesului tuberculos – reactivarea endogenă. Cele mai nefavorabile sunt primele 3 luni de sarcină. Tuberculoza se poate instala în orice perioadă a sarcinii, însă mai frecvent în prima jumătate a acesteia. În perioada postnatală tuberculoza apare mai frecvent în primele 6 luni după naștere.

Sarcina nu prezintă o contraindicație în cazul tuberculozei incipiente, doar că se recomandă amânarea ei până la vindecare. Sarcina este contraindicată în cadrul oricărei tuberculoze evolutive distructive, deoarece titrul sporit de hormoni corticoizi în primele luni de sarcină contribuie la agravarea și mai rapidă a procesului tuberculos. Însă decizia de întrerupere sau de păstrare a sarcinii se acceptă de fiecare dată după o analiză individuală: se ia în considerație nu numai forma și faza procesului, dar și condițiile de trai; dorința femeii de a avea un copil. Întreruperea sarcinii poate fi efectuată în primele 2 – 3 luni și nu mai târziu. După acest termen întreruperea sarcinii este contraindicată, riscul fiind superior menținerii acesteia. La termeni mari ai sarcinii (după 26 de săptămâni) ea poate fi întreruptă numai dacă există indicații vitale. Sarcina următoare se recomandă nu mai curând de 2 – 3 ani.

După luna a patra de sarcină procesele anabolice sunt intensificate, ceea ce favorizează tratamentul tuberculozei. Se mai adaugă și colapsul pulmonar bazal (fiziologic) realizat de ridicarea diafragmei, survenită în urma creșterii volumului uterin, proces cu rol protector confirmat. Formele de tuberculoză însoțite de simptome manifeste de intoxicație pot exercita influențe nefavorabile asupra evoluției sarcinii, contribuind la apariția sau intensificarea toxicozei gravidității, uneori ducând la avort spontan.

Deși toate testele diagnostice pentru TB pot fi efectuate în siguranță la femeile însărcinate și cele care alăptează, cei ce asigură asistența medicală trebuie să se intereseze întotdeauna dacă femeia este însărcinată înainte de a recomanda examenul radiologic. Atunci când este necesară radiografia pulmonară la o femeie însărcinată, trebuie folosite șorturi de protecție abdominală.

Planificarea familiei în perioada tratamentului tuberculozei:

- ✓ Anterior inițierii tratamentului TB femeile în perioada fertilă trebuie întrebate dacă sunt însărcinate.
- ✓ Anterior inițierii tratamentului TB este recomandabilă efectuarea unui test la sarcină și consultația ginecologului.
- ✓ Examenul radiologic la femeile în perioada fertilă se face la a 5 – 10 zi a ciclului menstrual.
- ✓ Este important de luat în considerație că *rifampicina* reduce acțiunea contraceptivelor orale. Pacientele pot alege un contraceptiv oral care conține o doză mare al estrogenului (50 μg), medroxiprogesteron IM, sau metodele de barieră (diafragmă, prezervativ, dispozitivul intrauterin (DIU sau steriletul);
- ✓ Femeile de vârstă fertilă bolnave de TB, trebuie informate despre posibilele complicații în cazul sarcinii.

Tratamentul tuberculozei la femeile însărcinate

În principiu, medicația antituberculoasă de linia I (*rifampicina*, *izoniazida*, *piraziamida* și *etambutol*) poate fi utilizată în siguranță în timpul sarcinii și alăptării. În caz de tuberculoză netratată crește riscul de infectare intrauterină a fătului (tuberculoza congenitală). Tuberculoza activă în timpul sarcinii trebuie tratată, deoarece boala netratată va provoca mai mult rău mamei și copilului, decât medicația standard. O prioritate importantă este abacilarea bolnavei de tuberculoză. Tratamentul tuberculozei trebuie inițiat îndată după diagnosticarea maladiei. Este necesară indicarea a 4 preparate la care s-a păstrat sensibilitatea și fortificarea tratamentului imediat după naștere.

Deși siguranța administrării pirazinamidei în sarcină nu a fost încă stabilită, regimul de 6 luni bazat pe izoniazidă, rifampicină și pirazinamidă poate fi aplicat în timpul sarcinii atunci când este indicat. Streptomicina traversează placentă și poate determina la făt leziuni la nivelul nervului acustic și al rinichilor. Streptomicina este contraindicată în timpul sarcinii, dar poate fi folosită în siguranță în timpul alăptării. Dacă este necesar un al 4-lea medicament în timpul fazei intensive de tratament al femeii gravide, atunci se va opta pentru administrarea etambutolului decât cel al streptomicinei. Femeile însărcinate bolnave de tuberculoză trebuie să fie informate despre importanța succesului tratamentului în păstrarea sarcinii până la termen.

Rifampicină poate crește metabolismul vitaminei K, generând tulburări de coagulare. Se recomandă administrarea profilactică de vitamina K mamei și nou-născutului la care mama a primit Rifampicină în timpul sarcinii.

Pentru mamă:

- ✓ Fitomenadionă (Vitamina K) per oral: 10 mg/zi timp de 15 zile înainte de data preconizată a nașterii.
- ✓ Chiar și cu această profilaxie maternă, copilul are nevoie încă de vitamina K administrată intramuscular pentru a preveni boala hemoragică a nou-născutului.

Pentru nou-născut:

- ✓ Fitomenadionă (Vitamina K) intramuscular: o singură doză - 1mg în ziua nașterii.

Tuturor femeilor însărcinate sau care alăptează la administrarea H, se recomandă suplimentarea cu 10 - 25 mg de piridoxină zilnic. În plus, copilul alăptat trebuie să primească piridoxină per oral 5 mg/zi.

Nu există ghiduri de tratament valabile pentru suprapunerea TB MDR și a sarcinii. Existența unei sarcini în evoluție la o pacientă cu TB MDR oferă posibilitatea unei alternative dintre temporizarea tratamentului și inițierea lui imediată. Se recomandă consilierea mamei în vederea întreruperii evoluției sarcinii, prin informații detaliate despre riscurile potențiale ale tratamentului specific. Nu există date suficiente privind siguranța utilizării medicamentelor antituberculoase de linia a II-a la femeia însărcinată.

Argumente pentru inițierea unui tratament individualizat în cursul sarcinii:

- ✓ pierderea progresivă în greutate a mamei;
- ✓ riscul de avort spontan este mai mare în tuberculoza netratată;
- ✓ stoparea extinderii bolii prin diseminare în întreg organismul;
- ✓ anihilarea sursei;
- ✓ scăderea riscului de TB congenitală;
- ✓ micșorarea timpului de separare mamă – nou-născut.

În cazul TB MDR tratamentul cu preparatele de linia a II-a e posibil de indicat din trimestrul II de sarcină sau mai devreme în cazul în care este pusă în pericol viața și sănătatea mamei ori a copilului. Schema de tratament va include 3 sau 4 preparate orale a căror sensibilitate la MBT a fost demonstrată, plus pirazinamida. Fortificarea tratamentului se va efectua după naștere, prin asocierea injectabilelor și altor preparate. În timpul sarcinii trebuie evitată administrarea aminoglicozidelor (efect ototoxic la făt) și etionamidei (potențează sindromul dispeptic la gravide și are efect teratogen). În perioada de alăptare se administrează schema completă de tratament antituberculos. În cazul TB RR/MDR e de preferat încurajarea alimentației artificiale. Pe toată perioada de alăptare se recomandă respectarea măsurilor de control al infecției.

Managementul nou-născutului asimptomatic expus la TB maternă

Copiii născuți de la mame bolnave de tuberculoză sunt intacti. Contaminarea intrauterină a fătului se poate produce doar în cazuri excepționale. În majoritatea cazurilor copiii sunt infectați după naștere în urma contactului cu mama bolnavă de tuberculoză. Mamele suspecte de TB trebuie îndemnate să-și acopere nasul și gura când tușesc, mai ales în timpul alăptării.

- TB trebuie exclusă la nou-născutul de la o mamă cu TB suspectată sau confirmată.
- Trebuie determinată contagiozitatea mamei, precum și sensibilitatea la medicamentele antituberculoase.

- Nu este necesar să se separe nou-născutul de mamă dacă mama nu are (sau nu este suspectată de a avea) TB-MDR.
- Nu este necesar să se oprească alăptarea.
- În timpul screening-ului pentru boala TB sau infecția latentă TB, BCG nu trebuie administrat nou-născuților expuși la TB; principalul motiv pentru aceasta este faptul că BCG va interfera cu interpretarea testului cutanat la tuberculină și va reduce eficacitatea testului pentru diagnosticarea infecției TB.
- Vaccinul BCG nu trebuie administrat în cazul în care nou-născutul este confirmat HIV-pozitiv.
- Nou-născuții asimptomatici născuți de mame cu TB infecțioasă sensibilă la medicamente confirmată sau suspectată trebuie să primească izoniazidă (10 mg/kg) zilnic timp de 6 luni odată ce TB a fost exclusă și trebuie să fie monitorizați în mod regulat pentru a se asigura că boala TB nu se dezvoltă.
- Dacă copilul rămâne asimptomatic la sfârșit de 6 luni, tratamentul cu izoniazidă este oprit și se efectuează testul cutanat cu tuberculină. Practica uzuală este că BCG se administrează după 2 săptămâni, dacă testul cutanat cu tuberculină rămâne negativ, iar copilul este HIV negativ.
- În cazul în care mama este non-infecțioasă, copilul trebuie examinat la TB. Dacă nu există nici o dovadă de TB activă, copilul trebuie monitorizat în mod regulat pentru a se asigura că boala TB nu se dezvoltă, iar tratamentul preventiv cu izoniazidă trebuie să fie luat în considerare.
- În cazul în care diagnosticul de TB se confirmă sau la nou-născut apar semne clinice sugestive pentru TB, tratamentul trebuie inițiat de serviciile specializate.
- Nou-născuții mamelor cu TB MDR sau TB XDR trebuie să fie referiți la un expert local în managementul acestei probleme complicate. Măsurile de control ale infecției, cum ar fi purtarea măștii, sunt necesare pentru a reduce riscul de transmitere a TB.

PROFILAXIA TUBERCULOZEI

Cea mai eficientă metodă de prevenire a răspândirii tuberculozei este depistarea la timp a persoanelor bolnave și tratamentul corespunzător al acestora. Bolnavii de tuberculoză trebuie tratați la timp pentru a evita eliminarea în mediul înconjurător a micobacteriilor TB de către aceștia. Lupta împotriva tuberculozei este o cauză comună și fiecare persoană este responsabilă să dețină informațiile adecvate, necesare, privind profilaxia, diagnosticul și tratamentul acestei boli, iar persoanele bolnave urmează să finalizeze cura de tratament integral.

Direcțiile profilaxiei TB

- Măsurile de prevenire și de control a TB se aplică în complex, pentru întreruperea lanțului transmiterii infecției de la bolnavii cu forme contagioase de TB, către populația sănătoasă.
- Sursele de infecție sunt supuse tratamentului cât mai precoce, care capătă astfel și un accentuat caracter preventiv prin neutralizarea acestora.
- Prevenirea formelor avansate de TB la copii (meningita TB, tuberculoza miliară) se realizează prin vaccinarea BCG a nou-născuților, începând din ziua a doua de la naștere.
- Pentru persoanele infectate și care prezintă un risc crescut de îmbolnăvire de TB, tratamentul preventiv contribuie la protejarea lor.
- Ansamblul măsurilor profilactice include, de asemenea, ventilarea încăperilor, limitarea contactului cu bolnavul TB în spații limitate, măsuri de protecție respiratorie personală etc.
- Profilaxia TB se realizează prin câteva metode, care nu se exclud, ci sunt complementare: profilaxia nespecifică (de igienă personală și în societate), profilaxia specifică (vaccinarea și profilaxia medicamentoasă).

Atribuțiile asistenței medicale primare, privind profilaxia nespecifică:

- Depistarea precoce a TB.
- Supravegherea persoanelor care necesită vigilență sporită, privind tuberculoza și, la necesitate, examinarea lor.
- Supravegherea persoanelor cu risc sporit de îmbolnăvire și examinarea lor.

- Identificarea tuturor contactilor cu direcționarea acestora pentru investigare în vederea excluderii TB.
- Supravegherea contactilor cu bolnavul de TB.
- Lucrul în focarele de tuberculoză.
- Colaborarea cu rețeaua lucrătorilor sociali pentru acordarea serviciilor necesare persoanelor din păturile social-vulnerabile.
- Respectarea controlului infecției TB.
- Implicarea comunității și autorităților publice locale în activități de informare a populației despre tuberculoză.
- Promovarea alimentației raționale și a modului sănătos de viață, recomandări privind ameliorarea condițiilor de trai și de muncă.
- Consilierea privind: reducerea consumului abuziv de alcool, consumului de tutun și droguri.
- Implicarea membrilor societății (membrii familiei, vecini, reprezentanți ai cultelor, lucrători sociali și ai primăriilor, ONG-urilor locale etc.) în măsurile de prevenire a TB.
- Tratatamentul maladiilor cronice concomitente.

Măsuri profilactice în societate

Principiile:

- Realizarea măsurilor de reducere a consumului abuziv de alcool, droguri, tutun și altor deprinderi vicioase.
- Promovarea modului sănătos de viață.
- Colaborarea cu rețeaua lucrătorilor sociali pentru acordarea serviciilor necesare persoanelor din păturile social-vulnerabile.
- Implicarea membrilor societății (membrii familiei, vecini, reprezentanți ai cultelor, lucrători sociali și ai primăriilor, ONG-urilor locale etc.) în măsurile de prevenire a TB.
- Implicarea comunității și autorităților publice locale în acțiuni de informare a populației despre TB.

Măsuri de igienă personală

Obiectivele:

- ✓ A preveni infectarea cu MBT a persoanelor sănătoase;
- ✓ A preveni evoluția spre boală TB a persoanelor deja infectate cu MBT;
- ✓ A limita contactul persoanelor bolnave de TB activă (*indeosebi eliminarii de bacili*) cu oamenii sănătoși, acasă și la serviciu, prin realizarea măsurilor profilactice în societate, măsurilor antiepidemice și curative în focarele de infecție TB.

Examinarea contactilor

Examinarea contactilor este un proces sistematic destinat depistării cazurilor TB nediagnosticsate anterior în rândul contactilor cazului index.

Contact - orice persoană care a fost expusă cazului index.

Caz index (pacient indice) – caz de tuberculoză nou depistat sau caz de recidivă, la o persoană de orice vârstă, într-o gospodărie anumită sau în alt loc comparabil în care alte persoane puteau fi expuse MBT. Un caz index este cazul în jurul căruia este centrată examinarea contactilor (dar nu este neapărat cazul sursă).

Informația esențială pentru a determina riscul potențial reprezentat de cazul index include:

- ✓ rezultatele frotiurilor de spută sau ale altor examinări microbiologice;
- ✓ caracteristicile radiologice ale bolii;
- ✓ gravitatea, tipul și durata simptomelor (în special tuse);
- ✓ prezența unor factori de risc pentru rezistența la medicamente;
- ✓ cunoscută sau presupusă infecția HIV;
- ✓ locul în care a avut loc expunerea.

Contactul poate fi:

Contact intradomiciliar, atunci când o persoană care a partajat același spațiu de locuit închis cu cazul index timp de o noapte, sau mai multe nopți, sau perioade frecvente, sau prelungite în timpul zilei în ultimele 3 luni anterioare inițierii tratamentului episodului curent.

Contact apropiat, atunci când o persoană care nu este de la domiciliu, dar care a partajat cu cazul index un spațiu închis, cum ar fi un loc de întâlnire, la o consiliere socială, la serviciu pentru perioade îndelungate în timpul zilei în ultimele 3 luni anterioare inițierii tratamentului episodului curent.

Examinarea contactelor este formată din două componente:

- identificarea și prioritizarea;
- evaluarea clinică.

Identificarea și prioritizarea contactelor este un proces sistematic de identificare a contactelor cu risc sporit de dezvoltare a TB.

Include:

- ✓ interviu cu cazul index pentru a obține numele și vârsta persoanelor contacte;
- ✓ evaluarea riscului contactelor de a avea (prezența simptomelor sugestive pentru TB) sau a dezvolta TB.

Bolnavul TB – cazul index trebuie interviuat, cât mai curând posibil după stabilirea diagnosticului (în decurs de 1 săptămână).

Informațiile suplimentare obținute de la pacientul index trebuie să includă o descriere a domiciliului lor și a altor locuri în care s-ar fi putut produce transmiterea infecției TB.

Evaluarea clinică a contactelor – un proces sistematic pentru confirmarea sau infirmarea TB active în rândul contactelor și, eventual, tratamentul infecției tuberculoase latente.

Evaluarea clinică este efectuată în cazul în care rezultatele de identificare și prioritizare a contactelor indică un risc sporit de a avea sau de a dezvolta TB.

Examinarea clinică a persoanelor care au contactat cu pacienți TB:

- ✓ Istoricul complet al persoanei.
- ✓ Examenul clinic.
- ✓ IDR la copii.
- ✓ Examenul radiologic OCT.
- ✓ Persoanele identificate cu simptome sugestive pentru TB sunt supuse examinărilor microbiologice (microscopia sputei la BAAR, Xpert MTB/RIF, cultura).
- ✓ În situația în care cazul index este o persoană care trăiește cu HIV toți contactii intradomiciliari sau apropiați trebuie să fie consiliați și testați la marșerii HIV.
- ✓ Contactii care au simptome sugestive pentru TB activă trebuie să fie consiliați și testați la HIV, ca parte a evaluării lor clinice.

NOTĂ:

- ✓ *În localitățile cu prevalența înaltă HIV toți contactii intradomiciliari sau apropiați vor fi consiliați și testați la HIV.*
- ✓ *Persoanele care trăiesc cu HIV, care au contactat cu bolnavi TB și la care, după o evaluare clinică adecvată, s-a exclus TB activă trebuie tratați împotriva infecției tuberculoase latente.*
- ✓ *Copiii care au contactat cu bolnavi TB și cărora, după o evaluare clinică adecvată, li s-a exclus TB activă li se va prescrie profilaxia medicamentoasă.*

Persoanele contacte cu prioritate pentru examinare

Evaluarea clinică a contactelor intradomiciliari și a contactelor apropiați cu pacienții cu TB activă trebuie să se realizeze în baza riscului de a avea sau dezvoltarea TB activă sau pentru potențialele consecințe ale bolii, dacă aceasta se va dezvolta. Prioritatea se acordă următorilor contactanți:

- ✓ persoanele de orice vârstă cu simptome sugestive de TB;
- ✓ copiii până la vârsta de 5 ani;
- ✓ persoanele cu afecțiuni cunoscute sau suspectate imunodeficitare (în special cei care trăiesc cu HIV);
- ✓ persoanele din contact cu cazuri index cu TB MDR sau TB XDR (confirmată sau suspectată).

Contactanții prioritari sunt examinați timp de 7 zile după depistarea bolnavului cu tuberculoză activă.

Determinarea perioadei infecțioase:

- 3 luni până la stabilirea diagnosticului TB;

- În cazuri grave mai mult de 1 an.

Perioada infecțioasă este închisă după următoarele criterii:

- tratamentul eficient (demonstrat prin rezultatele microscopiei directe al sputei la BAAR) mai mult de 2 săptămâni;
- diminuarea simptomelor;
- rezultatul microbiologic.

Confidențialitatea și consimțământul

Păstrarea confidențialității în timpul examinării contactilor este o provocare din cauza relațiilor sociale dintre și în rândul cazurilor index și contactilor lor. Toate persoanele trebuie tratate cu respect și confidențialitatea trebuie păstrată.

Activități derulate la nivelul asistentei medicale primare în focarul de tuberculoză:

- **Participați**, în colaborare cu medicul ftiziopneumolog, la efectuarea investigației epidemiologice și la implementarea măsurilor necesare la depistarea cazurilor de tuberculoză;
- **Participați** efectiv la anchetele epidemiologice de filiațiune (AE) la fiecare caz depistat de tuberculoză în comun cu medicul ftiziopneumolog și medicul epidemiolog;
- **Contribuiți** la izolarea pacientului și la instituirea tratamentului antituberculos cât mai precoce;
- **Determinați** hotarele focarului și cercul contactilor și a posibilei surse de infecție;
- **Referiți** toți contactii la control de specialitate: cei cu vârsta 0 –18 ani – testul tuberculinic cu PPD 2 UT. În cazul rezultatului pozitiv al testului, controlul se completează cu un examen radiologic toracic; cei cu vârsta peste 18 ani – examen radiologic;
- **Aplicați** măsurile indicate de medicul ftiziopneumolog teritorial (tratament ambulatoriu sub directă supraveghere, profilaxia medicamentoasă);
- **Asigurați** administrarea tratamentului prescris de ftiziopneumolog, sub directă observare la bolnavii cu tuberculoză;
- **Respectați** controlul infecției TB în focar;
- **Instruiți și educați** bolnavii TB și contactii.

Profilaxia specifică

Vaccinarea BCG previne eficient dezvoltarea formelor avansate de TB la copii (meningita TB și TB miliară), însă nu previne infectarea/dezvoltarea TB.

Indicații:

- Vaccinarea – obligatorie pentru toți nou-născuții, începând din a doua zi de la naștere.
- În cazul în care nou-născutul nu a fost vaccinat la maternitate, va fi recuperată administrarea vaccinului de către instituția de medicină primară, prin intermediul medicului de familie până la 2 luni fără testare tuberculinică; după 2 luni – cu testare tuberculinică, fiind vaccinați BCG cei cu rezultatul probei tuberculice negative (papulă până la 4 mm inclusiv) în lipsa altor contraindicații medicale.
- O doză de vaccin este obligatorie și se va aplica copilului până la vârsta de 7 ani.
- Recuperarea celor nevaccinați din diferite motive (născuți în străinătate, contraindicații ale vaccinării la naștere) se poate realiza până la vârsta de 7 ani. Copiilor în vârstă de peste 2 luni, recuperarea în vederea vaccinării BCG li se va efectua numai după avizul medicului ftiziopneumolog și după testarea tuberculinică prealabilă.

NOTĂ: *Nou-născuții și copiii HIV infectați și cu semne clinice HIV/SIDA, precum și cu semne clinice de tuberculoză congenitală nu se vaccinează cu vaccin BCG. Copiilor născuți din mame HIV*

pozitive, decizia privind vaccinarea BCG, li se va aplica în funcție de rezultatele testării la infecția HIV (anticorpi și antigeni) după vârsta de 6 săptămâni.

Vaccinarea se efectuează numai de către personalul medical mediu, instruit sub responsabilitatea medicală și legală a medicului.

Vaccinarea constă în injectarea strict intradermică a 0,05ml suspensie vaccinală, în treimea superioară a brațului stâng – fața postero-externă, după dezinfectia tegumentelor. Dacă tehnica a fost corectă se obține o papulă cu diametrul 5 – 6 mm cu aspect „coajă de portocală”, care nu se tamponează. Majoritatea persoanelor corect vaccinate (~90%) dezvoltă în următoarele 1 – 3 săptămâni la locul injectării un nodul roșu violaceu cu baza ușor indurată. Acesta se poate transforma în pustulă care ulcerează și care formează ulterior o crustă, după care regresează spontan în 2 – 3 luni, lăsând în urmă o cicatrice inițial violacee, apoi alb-sidefie, permanentă, care denivelează tegumentul, având diametrul de 4 – 8 mm.

La nivelul reacției postvaccinale nu se aplică nici un fel de tratament local!

Vaccinarea BCG a nou-născuților, făcută în maternitate se înregistrează în Foaia de observație a nou-născutului (Formular nr. 097/e) și în Fișa de dezvoltare a copilului (Formular nr. 112/e), care se transmite medicului de familie indicat de părinți.

La nivelul medicului de familie evidența vaccinărilor BCG se consemnează în Registrul de evidență a vaccinărilor (Formular nr. 063-1/e).

De asemenea, în Fișa de dezvoltare a copilului (Formular nr. 112/e) se vor consemna vaccinarea BCG, precum și prezența cicatricei vaccinale (în mm).

NOTĂ: *Imunizarea BCG poate fi efectuată concomitent/în aceeași zi cu oricare din vaccinurile indicate pentru imunizarea copiilor.*

Supravegherea dinamicii procesului post-vaccinal se efectuează la 1; 3; 6 și 12 luni din ziua vaccinării cu înregistrarea rezultatelor în Fișa de dezvoltare a copilului (Formular nr. 112/e). Copiii cu cicatrice post-vaccinale mai mici de 4 mm fac parte din grupul de risc!

Contraindicații medicale pentru imunizarea copiilor cu BCG:

- Stările imunodeficitare (imunodeficiențe congenitale, dereglări dobândite ale sistemului imunitar în cazuri de neoplasme, leucoze, tratament de lungă durată cu imunodepresante, radioterapie).
- HIV infectați și persoanele cu semne clinice SIDA.
- Boli acute, boli cronice în acutizare.
- Reacția pozitivă la tuberculină (papulă mai mare de 4 mm).

NOTĂ: *În afecțiunile perinatale ale SNC (inclusiv paralizie infantilă cerebrală fără convulsii) – vaccinarea se va efectua peste o lună după compensarea sindromului convulsiv și indicii LCR.*

Structura clinică a complicațiilor după vaccinare cu vaccin BCG:

I categorie: leziuni locale – limfadenite; abces rece; ulcere.

II categorie: infecția BCG persistentă și diseminată fără sfârșit letal – *lupus eritematos*; osteită/osteomielită; uveită.

III categorie: infecția BCG diseminată cu afectarea generalizată, cu sfârșit letal.

IV categorie: sindromul post-BCG – *eritem nodos*; erupții cutanate; cicatrice cheloide.

Cauzele de bază în dezvoltarea complicațiilor post-BCG:

- Inocularea unei doze de vaccin mai mare decât este prevăzută în instrucțiunea de utilizare.
- Injectarea vaccinului într-un loc de inoculare nepermis și mai profund decât intradermal sau nerespectarea tehnicii de administrare a vaccinului.
- Reconstituirea vaccinului cu alți solvenți decât cel produs de același producător asemeni vaccinului.
- Reconstituirea vaccinului cu o cantitate incorectă de solvent.
- Păstrarea și mânuirea incorectă a vaccinului, solventului.

- Nerespectarea asepticiei la mânăuirea și administrarea vaccinului.
- Ignorarea contraindicațiilor medicale către imunizarea BCG.
- Particularități individuale ale organismului celui imunizat.

Complicațiile post-vaccinale BCG se declară nominal pe Fișa de examinare a cazului de reacție adversă în urma vaccinării BCG (Anexa nr.19 la ordinul MS nr.180 din 08 mai 2007).

Managementul complicațiilor post-vaccinale este descris în Protocolul Clinic Național „Tuberculoza la copil”. Tratamentul complicațiilor post-vaccinale BCG este prescris numai de medicul ftiziopneumolog.

Profilaxia medicamentoasă

Clasificarea profilaxiei medicamentoase a TB în funcție de categoria de pacienți căreia i se adresează:

Profilaxia medicamentoasă primară (chimioprofilaxia) vizează protecția celor neinfecțați, dar expuși contagiuului, în special copiii până la vârsta de 5 ani.

Profilaxia medicamentoasă secundară (tratamentul infecției tuberculoase latente sau tratamentul preventiv) vizează prevenirea evoluției spre boală activă la cei deja infecțați.

Studii randomizate au demonstrat că administrarea izoniazidei timp de 6 sau 12 luni a redus riscul de dezvoltare a tuberculozei active la persoanele infectate cu cel puțin 80%.

Înainte ca aceste persoane să fie tratate, se va efectua o anamneză atentă, examen clinic și radiologic pentru excluderea unei TB active și pentru obținerea informației privind sursa de infecție (cu sau fără rezistență la preparatele antituberculoase).

Tabelul 18

Principiile profilaxiei medicamentoase

Indicații	Copii 0 – 18 ani care au fost în contact cu bolnavi de TB. Persoane HIV infectate.
Constă în	Monoterapie cu izoniazidă (H). Doză H –10 mg/kg/zi, maximum 300 mg/zi, timp de 6 luni.
Contraindicațiile profilaxiei cu H	TB activă. Reacții adverse grave la H. Boală hepatică cronică gravă/semne clinice de hepatită activă.
Recomandări suplimentare	Asociere cu piridoxina (vit. B6)

La cabinetul medicului de familie datele de chimioprofilaxie se înregistrează pentru contactanți în Fișa de dezvoltare a copilului (Formular nr. 112/e).

Etapele prealabile inițierii tratamentului preventiv:

- **De exclusibilitatea TB-boală prin:** examen clinic, radiologic și microbiologic.
- **Evaluarea efectelor secundare posibile:** recomandările de utilizare ale **H** sunt bazate pe comparația dintre riscul afectării hepatice și efectul benefic potențial pentru prevenirea TB-boală.

Se consideră grupe cu risc crescut pentru toxicitate hepatică:

- utilizarea de durată a altor medicamente (fenitoină, carbamazepină);
- istoric de administrare anterioară de **H** cu efecte secundare: cefalee, amețeli, greață, afecțiuni cronice hepatice;
- neuropatie periferică;
- infecția HIV simptomatică.

La aceste persoane se monitorizează lunar funcția hepatică.

- **Evaluarea riscului de noncompliance.**

Prevenirea TB la persoanele din contact cu TB drogrezistentă:

- Ghidurile actuale ale OMS nu recomandă terapie preventivă pentru contactanții cu pacienții cu TB drogrezistentă.
- Se recomandă efectuarea unei evaluări inițiale detaliate tuturor contactanților apropiați și evaluarea clinică de fiecare dată când apar simptomele sugestive pentru TB.
- Persoanele de toate vârstele care trăiesc cu HIV trebuie evaluate clinic la fiecare șase luni, timp de doi ani de la ultima lor expunere la TB MDR, indiferent dacă aceștia sunt sau nu sunt simptomatici.

- Se recomandă monitorizarea clinică atentă a copiilor asimptomatici (fiecare 2-3 luni în primele 6 luni, apoi la fiecare 6 luni timp de cel puțin 2 ani de la ultima lor expunere la TB MDR).
- Dacă se dezvoltă boala TB, tratamentul trebuie inițiat prompt cu un regim pe baza TSM cazului sursă presupus.

CONTROLUL INFECȚIEI TB

Infecțiozitatea pacientului depinde de numărul de bacili pe care acesta îi elimină în atmosferă. Infecțiozitatea scade rapid după inițierea terapiei antituberculoase adecvate.

Un pacient cu tuberculoză pulmonară sau laringiană este considerat *infecțios*, dacă:

- sputa acestuia conține micobacterii TB;
- prezintă tuse productivă;
- este supus tratamentului cu aerosol sau este indusă tusea;
- nu administrează tratament antituberculos;
- a inițiat recent tratamentul antituberculos specific;
- are un răspuns clinic neînsemnat la tratamentul antituberculos administrat.

Un pacient cu TB pulmonară sau laringiană nu mai este considerat contagios, dacă:

- a administrat pe parcursul a minimum 2 săptămâni tratament antituberculos standardizat sub directă observație;
- are 2 examene de spută consecutive negative la microscopie;
- prezintă rezultate îmbunătățite la examenul clinic.

O persoană suspectă la TB trebuie considerată infecțioasă până la finalizarea investigațiilor și stabilirea unui alt diagnostic.

Măsurile de control ale infecției tuberculoase

Controlul infecției TB este o combinație de măsuri care vizează reducerea riscului de transmitere a tuberculozei în instituțiile medicale și populație, la baza căreia este diagnosticarea precoce și rapidă, precum și managementul adecvat al pacienților cu TB.

În toate instituțiile medico-sanitare, în special, unde persoanele sunt expuse la riscul de contactare a *M.tuberculosis*, e necesar de a dezvolta politici și proceduri de control ale tuberculozei, care să fie reînnoite periodic și evaluată eficiența acestora pentru a stabili, determina acțiunile necesare în vederea minimalizării riscului de transmitere a *M.tuberculosis*.

Măsurile de control ale transmiterii infecției tuberculoase se clasifică în măsuri manageriale, administrative, ingineresti (de mediu) și de protecție respiratorie. În ordinea importanței, instituirea măsurilor administrative reduce cel mai mult riscul de expunere la infecția tuberculoasă.

- **Activitățile manageriale** prevăd elaborarea politicilor, programelor și altor activități manageriale în domeniul controlului infecției tuberculoase
- **Controlul Administrativ** reduce riscul de expunere a persoanelor neinfectate cu TB la sursa de infecție prin intermediul politicilor și al bunelor practici.
- **Controlul Ingineresc (sau de mediu)** previne răspândirea și reducerea concentrației aerosolilor infecțioși în mediul ambiant.
- **Protecția respiratorie personală** – utilizarea echipamentelor de protecție respiratorie (mască, respirator) în situațiile cu risc înalt de expunere, când concentrația particulelor infecțioase nu poate fi redusă în mod adecvat prin intermediul controlului administrativ și ingineresc.

Scopul de bază al controlului infecției TB este **depistarea precoce, izolarea și tratarea promptă a bolnavului de tuberculoză.**

Activități manageriale

Măsurile manageriale prevăd mai des activități la nivel național sau teritorial:

- Elaborarea de politici, programe și planuri la nivel național/teritorial ce prevăd măsuri manageriale în domeniul controlului infecției, inclusiv și de formare a bugetelor pentru astfel de activități.

- Elaborarea normativelor de evaluare a riscului în diferite structuri medicale; revizuirea politicii privind controlul medical la angajare și cel periodic al personalului implicat în controlul tuberculozei.
- Evaluarea îmbolnăvirilor prin tuberculoză în rândul personalului medical (număr de îmbolnăviri, categorii de personal, serviciile în care își desfășoară activitatea personalul identificat) trebuie să constituie o activitate permanentă, pe ale cărei rezultate se bazează intervențiile de prevenție din unitățile sanitare.
- Stabilirea investigațiilor obligatorii specifice pentru screening-ul tuberculozei la angajare (examen clinic, radiografie toracică, examen microbiologic la cei cu leziuni radiologice sugestive, IDR Mantoux la prima angajare într-un serviciu de control al TB).
- Controlul periodic al personalului angajat în funcție de riscul de îmbolnăvire (examen clinic, radiografie toracică, examen microbiologic la cei cu leziuni radiologice sugestive).
- Dezvoltarea și implementarea politicilor și a protocoalelor scrise eficiente pentru a asigura identificarea, izolarea, evaluare diagnostică și tratamentul rapid al persoanelor posibil infectate cu tuberculoză.
- Activități axate pe formarea de specialiști în domeniul controlului infecției tuberculoase.
- Elaborarea/revizuirea standardelor tehnice de proiectare, construcție și renovare a spațiilor destinate diagnosticului și îngrijirii pacienților cu tuberculoză.
- Elaborarea strategiilor de pledoarie, comunicare, mobilizare socială în domeniul controlului infecției tuberculoase.
- Elaborarea indicatorilor de monitorizare și evaluare a activităților de control infecțios. Indicatorii specifici vor fi stabiliți la nivel național, pentru a permite compararea situației din fiecare unitate.
- Desfășurarea studiilor operaționale în domeniul controlului infecției tuberculoase. Rezultatele studiilor operaționale oferă evidențele științifice necesare elaborării și implementării planului național. Tematica abordată în studiile operaționale trebuie adaptată la situația particulară din țară și la necesitățile programului de control al tuberculozei.

Controlul administrativ

Cel mai important nivel al ierarhiei măsurilor de control al infecției tuberculoase și acel care include cel mai mare număr de persoane sunt măsurile administrative, intenționate, în primul rând, pentru a reduce riscul de expunere a persoanelor neinfectate la persoanele care au tuberculoză.

Controlul administrativ are drept scop prevenirea procesului de generare a particulelor infecțioase și, astfel, să reducă expunerea personalului medical la *M.tuberculosis*. În mod ideal, dacă riscul la expunere poate fi eliminat, nu va fi nevoie în continuare de control. Din păcate, riscul nu poate fi eliminat, dar poate fi redus esențial prin măsuri administrative adecvate.

Măsurile administrative includ:

- evaluarea riscului de transmitere a *M.tuberculosis* în unitatea respectivă;
- implementarea metodelor rapide de diagnostic al tuberculozei pentru pacienții cu simptome clinice caracteristice tuberculozei și metodelor de tratament eficient al pacienților cu diagnosticul de tuberculoză confirmat;
- elaborarea măsurilor de identificare și diagnostic rapid al TB MDR;
- elaborarea și implementarea măsurilor de triere a pacienților în funcție de pericolul infecțios;
- utilizarea metodelor efective de tratament al diferitor forme de TB;
- implementarea practicilor de lucru eficiente în colectivele din instituțiile medicale (de ex., păstrarea ușilor închise la saloanele de izolare, interzicerea accesului persoanelor neautorizate în zona de izolare);
- instruirea, antrenarea și consilierea cadrelor medicale referitor la tuberculoză;
- implementarea practicilor de utilizare corectă a respiratoarelor personale;
- implementarea măsurilor pentru prevenirea formării aerosolilor (droplet nuclei), care conțin *M. tuberculosis*;
- implementarea măsurilor pentru prevenirea expunerii personalului și a pacienților la infecția cu *M. tuberculosis*;
- efectuarea screening-ului cadrelor medicale pentru depistarea infecției tuberculoase.

Este important ca o persoană să fie numită responsabilă și să i se acorde autoritate să monitorizeze implementarea planului de control al infecției din instituția dată.

Măsuri de control al mediului sau ingineresc

Următorul nivel al ierarhiei de măsuri de control al infecției tuberculoase îl constituie utilizarea controlului de mediu sau ingineresc pentru prevenirea răspândirii și pentru reducerea concentrației aerosolilor infecțioși (droplet nuclei) în aerul din mediul ambiant. Deoarece expunerea la aerosolii infecțioși nu poate fi eliminată doar prin măsuri administrative, de exemplu, din cauza unor persoane infectate cu tuberculoză care nu au fost depistate, diferite metode de control ingineresc pot fi utilizate în regiunile cu risc înalt, pentru a reduce concentrația aerosolilor infecțioși în aerul din saloane.

Controlul ingineresc sau de mediu include următoarele tehnologii care suprimă sau neutralizează *M.tuberculosis*:

- ventilația naturală;
- ventilația mecanică;
- filtrele HEPA (filtrare de eficiență înaltă a particulelor) elimină particulele infecțioase din aerul ce trece prin filtru;
- radiația ultravioletă (UV) cu efect germicid (distrugerea micobacteriilor).

Radiația ultravioletă este utilizată ca măsură inginerescă adițională atunci când ventilația singură nu este suficientă pentru controlul transmiterii infecției tuberculoase. Dispozitivele medicale care generează acest tip de radiație sunt numite generic *lămpi UV* sau *lămpi bactericide*.

În practică, pentru decontaminarea aerului sau pentru sterilizarea încăperilor și a suprafețelor se utilizează mai multe tipuri de lămpi UV:

- lămpi UV cu radiație directă (neprotejate), utilizate pentru dezinfecția aerului în încăperi în afara timpului de lucru, în absența persoanelor în acest spațiu;
- lămpi UV cu radiație dirijată spre partea superioară a încăperii (upper room UV GI), care, datorită unui scut de protecție, reflectă radiația UV spre tavan unde creează un strat decontaminat. Prin mișcarea naturală a aerului spre tavan se obține în timp decontaminarea întregului volum de aer din încăpere. Acest tip de dispozitive poate fi utilizat în prezența omului în încăpere;
- lămpi UV mobile, care pot fi plasate în diferite zone ale încăperii în funcție de necesități;
- lămpi UV utilizate în hote de securitate biologică;
- lămpi UV utilizate în conducte pentru decontaminarea aerului din sistemele de ventilație;
- dispozitive de curățare a aerului, utilizând lumina ultravioletă într-un sistem închis („purificatoare de aer”).

Utilizarea radiației ultraviolete necesită expertiza tehnică pentru achiziționare, instalare și monitorizarea funcționării.

Radiația ultravioletă protejată este recomandată în spații cu risc crescut de transmitere a infecției tuberculoase (săli de așteptare, camere de primiri urgente, holuri aglomerate, saloane cu pacienți contagioși, spații cu ventilație insuficientă) și trebuie utilizată permanent (24 ore/zi).

La domiciliu, camerele unde se află pacienții cu tuberculoză trebuie să fie însoțite și periodic să fie aerisite.

Protecția respiratorie personală oferă protecție personalului medical și îngrijitorilor în spațiile unde concentrația particulelor infecțioase nu poate fi redusă la un nivel minimal prin intermediul controlului administrativ și de mediu.

În anumite instituții, controlul administrativ și ingineresc nu poate reduce în mod adecvat expunerea la aerosoli infecțioși. De exemplu, personalul medical poate fi expus la o concentrație mare de aerosoli infecțioși în timpul procedurilor de inducere a sputei, când oferă îngrijire personală bolnavului, când examinează pacientul suspect de tuberculoză în sălile slab ventilate, când fac autopsii, bronhoscopii sau alte proceduri de inducere a tusei sau generatoare de aerosoli la domiciliu pacienților baciliferi. Deoarece persoanele care accesează aceste zone pot fi expuse la *M.tuberculosis*, următorul nivel al ierarhiei de control al infecției tuberculoase este utilizarea echipamentelor de protecție respiratorie în situațiile cu risc înalt de expunere.

Echipamentul personal de protecție respiratorie este conceput în așa fel încât să acopere gura și nasul persoanei, asigurând filtrarea particulelor infecțioase prezente în aer. Măștile chirurgicale au fost inițial

create să protejeze pacientul de aerosolii eliminați de medic și asistenta medicală în timpul procedurilor medicale. Deși, de obicei, măștile chirurgicale sunt utilizate de către personalul medical pentru asigurarea protecției respiratorii, acestea nu oferă 100% protecție persoanelor care le poartă când e vorba de *M.tuberculosis* și nu trebuie utilizate cu acest scop. Măștile chirurgicale trebuie oferite pacienților suspecți și celor baciliferi. Utilizarea corectă a măștii reduce cantitatea de aerosoli infecțioși eliminați de pacienți TB. Iată de ce distribuirea/oferirea măștilor trebuie să fie însoțită de instruirea pacienților privind utilizarea corectă a acestora. Cu toate acestea, utilizarea măștilor chirurgicale de către pacienții cu TB poartă în sine riscul de apariție a stigmei față de pacienți.

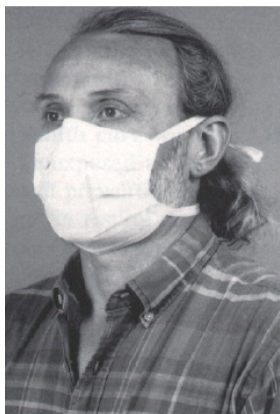


Fig.6. Mască chirurgicală utilizată de un pacient.

Respiratorul este un mijloc individual de protecție respiratorie, care acoperă gura și nasul și are o capacitate specifică de filtrare a aerului. Spre deosebire de masca chirurgicală, respiratorul conține un filtru și este conceput astfel încât să acopere etanș fața, pentru a preveni pătrunderea particulelor infecțioase sub mască. Respiratoarele sunt utilizate doar în instituțiile specializate, de obicei spitale de tuberculoză, doar după ce au fost respectate complet toate măsurile administrative și de mediu.



Fig. 7. Respiratorul utilizat de către lucrătorul medical

Programe de control ale infecției tuberculoase în instituțiile medicale

Scopul programului de control al infecției este de a reduce riscul transmiterii infecției *M.tuberculosis* către personalul medical, pacienții și vizitatorii din instituțiile medicale. Fiecare instituție trebuie să elaboreze un plan de control al infecției tuberculoase, care va face parte dintr-un program de control de bază. Detaliile specifice ale planului de control infecțios diferă în funcție de următorii factori:

- a) prezența pacienților cu simptome clinice caracteristice tuberculozei sau cu tuberculoză confirmată în instituția respectivă;
- b) transferul pacienților cu simptome clinice caracteristice tuberculozei sau cu tuberculoză confirmată spre o altă instituție medicală.

Programul de control al infecției tuberculoase ar trebui să fie constituit din control administrativ, control al mediului și un program de protecție respiratorie, care trebuie aprobat de autoritățile competente. Odată implementate, aderența la planul de control al infecției și eficiența măsurilor trebuie monitorizate periodic.

Managementul pacienților ambulatorii posibil infectați cu tuberculoză

Identificarea precoce și corectă a pacienților suspecți de tuberculoză este importantă pentru inițierea tratamentului specific, deci pentru a reduce expunerea personalului medical la pacienții cu tuberculoză infecțioasă. Simptomele tuberculozei sunt, de obicei, simptome pentru care pacienții se pot adresa după consultație medicală și tratament în oficiul medicului de familie sau la alt medic specialist. De aceea, pacientul cu tuberculoză infecțioasă poate fi întâlnit în Centrele Medicilor de Familie sau în alte cabinete de consultație medicală și tratament ambulatoriu. Un pacient care efectuează câteva vizite la o instituție medicală fără a fi diagnosticat corect cu tuberculoză sau care este internat în spital cu câteva zile sau săptămâni înainte de suspectarea diagnosticului de tuberculoză, poate prezenta un risc și pentru personalul medical și pentru pacienți.

Din cauza transmiterii potențiale a *M.tuberculosis* în cabinetele medicale, urmați recomandările generale pentru managementul pacienților cu simptome clinice caracteristice tuberculozei sau cu tuberculoză confirmată.

Instituțiile medico-sanitare care asigură consultarea și tratamentul pacienților cu simptome clinice caracteristice tuberculozei sau cu tuberculoză confirmată ar trebui să aibă cel puțin un salon de izolare, în baza evaluării riscului în instituție. Persoanele suspecte de tuberculoză sau cu tuberculoză confirmată trebuie izolate imediat pentru a minimaliza șansele de expunere din salonul de așteptare și din alte zone ale clinicii. Altă modalitate în cazul pacienților cu risc înalt la tuberculoză infecțioasă (de ex., acei cu tuse cronică) pot avea prioritate și pot fi examinați mai repede, și/sau rugați să aștepte într-o zonă exterioară, departe de alți pacienți.

Pacienții cu simptome clinice caracteristice tuberculozei sau cu tuberculoză confirmată trebuie izolați de toți ceilalți pacienți, dar, în special, de cei care sunt infectați cu HIV sau în alte condiții imunocompromise, care sporesc probabilitatea dezvoltării tuberculozei în caz de expunere. Pacienții cu imunosupresie cu simptome clinice caracteristice sau cu tuberculoză confirmată trebuie să fie separați de ceilalți pentru protecția atât a pacientului, cât și a celorlalte persoane. Programați astfel consultațiile bolnavilor, încât să evitați expunerea bolnavilor HIV infectați sau a altor persoane imunocompromise la infecția cu *M.tuberculosis*. Programați anumite ore de consultații a bolnavilor cu tuberculoză infecțioasă sau efectuați consultații medicale și/sau tratament în zone în care nu sunt consultate și/sau fac tratament persoane imunocompromise.

Plasați pacienții cu simptome clinice caracteristice tuberculozei în zone separate sau în saloane de izolare! Dați-i pacientului o mască chirurgicală sau un șervețel și instruiți-l!

Pacienții trebuie să fie instruiți referitor la respectarea igienei respiratorii și a comportamentului în timpul tusei. Pacienții trebuie instruiți să țină masca îmbrăcată și să o schimbe, dacă aceasta se umezește. Dacă pacienții nu pot tolera masca, aceștia trebuie să respecte igiena respiratorie strictă și procedurile de comportament în timpul tusei.

Trebuie dezvoltat un protocol în scris pentru trimiterea pacienților cu simptome clinice caracteristice tuberculozei sau cu tuberculoză confirmată la o instituție specializată, unde pacientul poate fi evaluat și consultat adecvat. Protocolul trebuie revăzut regulat și revizuit, în caz de necesitate.

Procedurile diagnostice efectuate conform recomandărilor de control al infecției (clinice și de laborator)

În mod ideal, în unitățile pentru pacienții ambulatorii (CMF), trebuie să fie disponibile centre de microscopie care ar efectua microscopia sputei în timp scurt, astfel încât clinicile în care pot fi internați pacienții cu simptome clinice caracteristice tuberculozei să obțină rezultatele analizelor în mai puțin de 24 de ore după colectarea probelor. Unde e posibil, trebuie efectuate frotiuri prin metoda centrifugării sputei, în loc de frotiurile directe. În cazul suspjecției la TB-MDR se aplică metode rapide moderne, molecular-genetice, care sunt disponibile și recomandate de OMS. Algoritmii de examinare prin metode rapide a pacienților cu simptome clinice caracteristice tuberculozei pentru depistarea și diagnosticul TB la persoanele cu risc sporit de îmbolnăvire, inclusiv MDR-TB, este prezentat în anexele 2a și 2b.

Rolurile și responsabilitățile lucrătorilor AMP în controlul transmiterii infecției TB:

- Identificarea pacienților cu simptome clinice caracteristice TB (persoane cu tuse mai mult de 3 săptămâni, febră, scădere ponderală, hemoptizii, tuberculoză în antecedente).

- Îndrumarea acestora la medicul ftiziopneumolog pentru confirmarea diagnosticului.
- Educarea pacienților cu simptome clinice caracteristice TB și celor cu TB confirmată în transmiterea tuberculozei, eticheta tusei.
- Asigurarea administrării direct observate a tratamentului (DOT).
- Identificarea pacienților cu evoluție clinică nefavorabilă la tratamentul antituberculos, suspecți pentru eșec terapeutic, pe care îi va îndruma la medicul ftiziopneumolog.
- Participarea la recuperarea pacienților care întrerup tratamentul.
- Participarea la investigația epidemiologică declanșată de diagnosticul unui caz de tuberculoză.

Prevenirea și controlul TB în comunitate

Tuberculoza trebuie să constituie unul din domeniile prioritare de sănătate publică, întrucât afectează potențial întreaga comunitate și are implicații economice majore.

Rolul comunității

Învățați membrii comunității să:

- cunoască simptomele TB;
- aerisescă încăperile/locuințele cu regularitate (pentru a asigura accesul maselor de aer proaspăt/curat în încăperea și a dilua aerul utilizat);
- evite locurile aglomerate;
- permită luminii solare se între în clădiri și camere (razele ultraviolete distrug rapid bacili TB).

Rolul pacientului

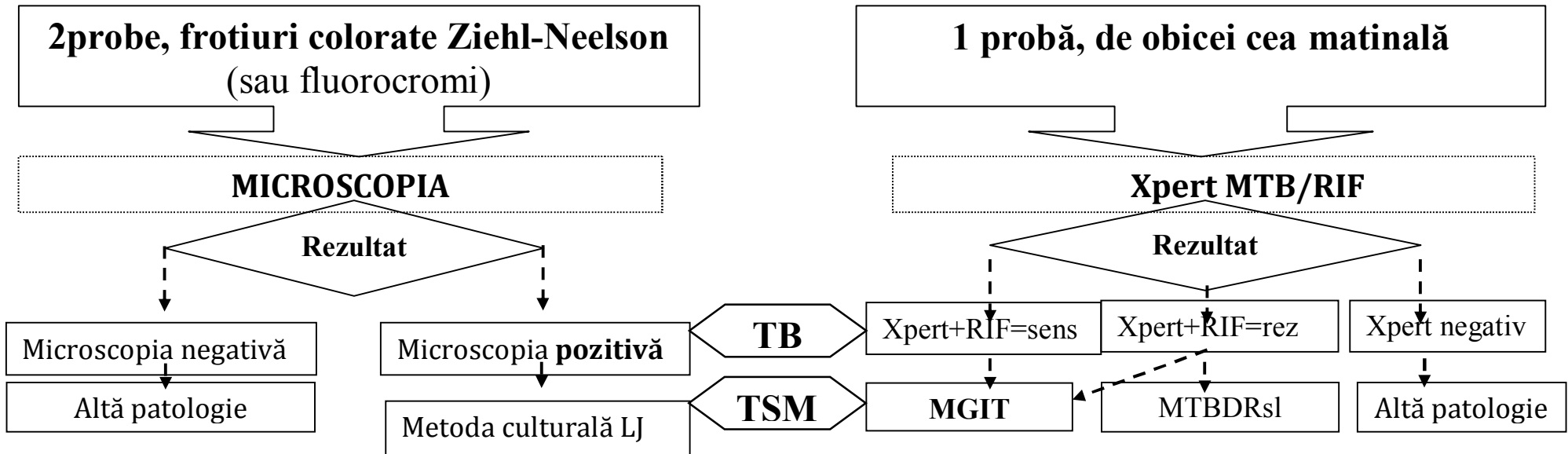
- Pacientul trebuie să administreze cura completă de tratament antituberculos în conformitate cu prescripțiile medicului.
- Pacientul trebuie să utilizeze șervețele de unică folosință și să acopere gura și nasul când tușește sau strănută.
- Pacientul nu scuipe în mediul ambiant, dar într-un recipient care fie este de unică folosință sau este prelucrat corespunzător.
- Pacientul urmează să respecte un regim alimentar bine echilibrat.
- Pacientul bolnav de TB este încurajat și ajutat să renunțe la fumat, consumul de droguri și să minimizeze consumul de alcool.

Referințe:

1. Core Curriculum on Tuberculosis: *What the Clinician Should Know*. CDC. Sixth Edition. 2013
2. Curriculum. *Controlul tuberculozei la nivelul asistenței medicale primare*. Ediția 3, Chișinău, 2006.
3. *Curs de inițiere în tuberculoză pentru angajații organizațiilor neguvernamentale*. Fundația Soros-Moldova. Chișinău, 2013.
4. *Desk-guide for diagnosis and management of TB in children*. IUATLD, 2010.
5. *European Centre for Disease Prevention and Control. Management of contacts of MDR TB and XDR TB patients*. Stockholm: ECDC; 2012.
6. Gheorghiu-Brânaru Manuela. *Proiect de implementare, monitorizare și evaluarea unui program de creștere a complianței la tratament a bolnavilor TB*. Teza de doctorat. Craiova, 2010.
7. Ghid. *Controlul infecției în instituțiile medicale implicate în managementul tuberculozei rezistente*. Chișinău, 2012.
8. Ghid. *Fiziologie*. Chișinău, 2011.
9. *Ghidul pentru diagnosticul și tratamentul tuberculozei la copii*. București, 2006.
10. *Guidelines for Clinical and Operational Management of Drug-Resistant Tuberculosis*. Editor: José A. Caminero. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2013.
11. Hotărârea Guvernului RM nr. 1171 din 21.12.2010 privind aprobarea Programului Național de control al tuberculozei pentru anii 2011-2015.
12. Hotărârea Guvernului RM nr. 295 din 14.05.2012 pentru aprobarea Regulamentului privind modul de aplicare a spitalizării temporare coercitive în instituțiile medicale specializate antituberculoase a persoanelor bolnave de tuberculoză în formă contagioasă, care refuză tratamentul.
13. Jimborean Gabriela, Ianosi Edith Simona. *Pneumologie. Tuberculoza pulmonară și extrapulmonară*. Editura University Press – Târgu Mureș, 2010.
14. *Îndrumar pentru controlul tuberculozei pentru furnizorii de asistență medicală primară*. Pentru țările din regiunea Europeană a OMS cu incidența medie și înaltă a tuberculozei. WHO, 2004.
15. *Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers*. CDC. 2013.
16. Legea Nr. 153 din 04.07.2008 Cu privire la controlul și profilaxia tuberculozei.
17. *Management of multidrug-resistant tuberculosis in children: a field guide*. Boston, Sentinel Project on Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis, 2012. (Available from http://sentinelproject.files.wordpress.com/2012/11/sentinel_project_field_guide_2012.pdf).
18. Nicolaescu Olimpia. *Tuberculoza pulmonară*. Educație medicală continuă. www.emcb.ro.
19. Popa-Velea Ovidiu. *Complianța terapeutică și strategii pentru ameliorarea acesteia*. healthpsy.home.ro/files/ro_stud_01.doc.
20. Protocol clinic național *Tuberculoza la adult*, Chișinău, 2015.
21. Protocol clinic național *Tuberculoza la copil*, Chișinău, 2015.
22. Protocol clinic standardizat pentru medicii de familie *Tuberculoza la adult*, Chișinău, 2013.
23. Protocol clinic standardizat pentru medicii de familie *Tuberculoza la copil*, Chișinău, 2013.
24. Protocol clinic standardizat pentru medicii de familie *Profilaxia tuberculozei*, Chișinău, 2013.
25. Pozsik CJ (1993) – *Complianța la tratamentul antituberculos în clinicile medicale ale Americii de Nord*, *Tuberculoza*, 77 (6), 1337 – 1347.
26. *Self-Study Modules on Tuberculosis*. CDC.
27. *Strategia OMS de Abordare Practică a Bolilor Respiratorii. WHO Practical Approach to Lung Health (PAL)*. Ghid operațional pentru Implementarea în Asistența Primară din România. București, 2009.
28. *Tuberculosis: Practical guide for clinicians, nurses, laboratory technicians and medical auxiliaries*. Medecins Sans Frontieres / MSF. Partners in Health, 2014.
29. *The PIH Guide to the Medical Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis*. 2nd edition. Partners in health, 2013.
30. *Tuberculosis Coalition for Technical Assistance*. International standards for tuberculosis care, 2nd ed. The Hague, 2009.
31. WHO. *Managing TB at the Raion Level*. Trening Modules 1 – 14. Geneva, 2003.
32. WHO. *Treatment of Tuberculosis: Guidelines for national Programmes*. Geneva, 2010.
33. WHO. *Guidelines for the programmatic management of drugresistant tuberculosis*. Geneva, 2011.

34. WHO. *Guidelines for intensified case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource constrained settings*. Geneva, Department of HIV/AIDS, Stop TB Department, 2011.
35. WHO. *Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis*. WHO, 2014
36. WHO. *Management of tuberculosis and HIV coinfection*. Clinical Protocol for the WHO European Region (2013 revision). WHO, 2013
37. WHO. *Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries*. WHO, 2012
38. WHO. *Systematic screening for active tuberculosis: principles and recommendations*. WHO, 2013.
39. WHO. *Guidelines on the management of latent tuberculosis infection*. WHO, 2015.
40. WHO. *Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision*. WHO, 2013.
41. WHO. *Global tuberculosis report 2014*. WHO, 2014.
42. WHO. *Drug-resistant TB - surveillance & response: Supplement to the Global tuberculosis report 2014*. WHO, 2014.
43. WHO. *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children*. WHO, 2010.
44. WHO. *Childhood TB: Training Toolkit*. WHO, 2014.
45. WHO. *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children – 2nd ed.* WHO, 2014.

Algoritmul examinării microbiologice cu scop de diagnostic a pacienților cu simptome clinice caracteristice tuberculozei



Algoritmul examinării microbiologice cu scop de diagnostic a pacienților cu simptome clinice caracteristice tuberculozei:

- ✓ La etapa actuală în R. Moldova pentru examinarea pacienților cu simptome clinice caracteristice tuberculozei și pentru depistarea unor noi cazuri de tuberculoză se utilizează metoda microscopică și GeneXpert MTB/RIF (vezi algoritmul).
- ✓ De la toți pacienții cu simptome clinice caracteristice tuberculozei se vor recolta cel puțin 2 probe de spută pentru examinare microbiologică cu scop de diagnostic.
- ✓ Recoltarea materialului biologic pentru examinarea microbiologică trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului.
- ✓ Prin metoda microscopică se vor examina ambele probe, prin testul Xpert MTB/RIF, doar o singură probă (preferabil cea matinală).
- ✓ În cazul unui rezultat pozitiv (o metodă sau ambele) – se va stabili diagnosticul de TB¹.
- ✓ În toate cazurile cu rezultatul testului Xpert pozitiv (Xpert poz RIF sens Xpert poz RIF rez) se va efectua metoda MGIT cu TSM (preferabil din aceeași probă).
- ✓ În toate cazurile cu rezultatul Xpert pozitiv, Rif rez se va efectua metoda MGIT cu TSM la linia I și linia II și MTBDRsl (metoda molecular genetică cu TSM la linia II).
- ✓ În toate cazurile cu rezultat Xpert pozitiv, RIF Sens se va efectua metoda MGIT cu TSM la linia I. Pentru pacienții cu risc sporit de îmbolnăvire MDR-TB, dar cu rezultatele testului Xpert pozitiv, RIF sens – se vor efectua adăugător metoda MTBDRplus ver2 (metoda molecular genetică cu TSM la linia I) pentru testarea rezistenței către INH.
- ✓ Pentru pacienții cu rezultate negative la ambele metode, care sunt cu risc sporit de îmbolnăvire cu TB-MDR și la care simptomele clinice și/sau radiologice persistă, se va efectua metoda MGIT. De obicei, numărul la astfel de pacienți nu va depăși 15% din numărul total de persoane simptomatice examinate într-un teritoriu timp de un an.
- ✓ Metoda culturală (LJ) se va utiliza pentru examinarea **tuturor pacienților** cărora li sa confirmat diagnosticul de tuberculoză prin metoda microscopică, testul Xpert sau clinico-radiologic.
- ✓ Dacă rezultatele examinărilor prin ambele metode (microscopie și Xpert) sunt negative și pacienții nu au risc sporit pentru TB-MDR, se va exclude tuberculoza și se va presupune o altă patologie.

Monitorizarea microbiologică a tratamentului TB sensibile

Tip pacient	Perioada de examinare	Pașii pentru examinare:
Caz nou	2 luni	<ul style="list-style-type: none"> Examenul microscopic. În caz că rezultatul la microscopie va fi negativ se va efectua examenul prin cultură (metoda LJ). În caz că examenul microscopic va fi pozitiv se va efectua examenul prin metode molecular genetice (MTBDRplus ver 2.0) și culturală (MGIT). În caz că rezultatul va fi pozitiv prin metoda culturală se va efectua testul TSM pentru aprecierea sensibilității la linia întâia.
	3 luni	<ul style="list-style-type: none"> Se va repeta examenul microscopic și cultural (analogic examinărilor de la 2 luni) dacă cel puțin un rezultat al examenelor efectuate la două luni au avut rezultat pozitiv.
	5 luni	<ul style="list-style-type: none"> Examenul microscopic. În caz că rezultatul la microscopie va fi negativ se va efectua examenul prin cultură (metoda LJ). În caz că examenul microscopic va fi pozitiv se va efectua examenul prin cultură (metoda MGIT). În caz că rezultatul va fi pozitiv prin metoda culturală se va efectua testul TSM pentru aprecierea sensibilității la linia întâia. Dacă cel puțin un rezultat va fi pozitiv cazul va fi evaluat cu rezultatul „eșec”.
	6 luni / finalizare de tratament	<ul style="list-style-type: none"> Examenul microscopic. În caz că rezultatul la microscopie va fi negativ se va efectua examenul prin cultură (metoda LJ). În caz că examenul microscopic va fi pozitiv se va efectua examenul prin culturală (metoda MGIT). În caz că rezultatul va fi pozitiv prin metoda culturală se va efectua testul TSM pentru aprecierea sensibilității la linia întâia. Dacă cel puțin un rezultat va fi pozitiv cazul va fi evaluat cu rezultatul „eșec”. În cazul prelungirii tratamentului mai mult de 6 luni, examinările microbiologice se vor efectua după indicațiile medicale.
Retratament:	3 luni	<ul style="list-style-type: none"> Examenul microscopic. În caz că rezultatul la microscopie va fi negativ se va efectua examenul prin cultură (metoda LJ). În caz că examenul microscopic va fi pozitiv se va efectua examenul prin metode molecular genetice (MTBDRplus) și culturală (metoda MGIT). În caz că rezultatul va fi pozitiv prin metoda culturală se va efectua testul TSM pentru aprecierea sensibilității la linia întâia.
	4 luni	<ul style="list-style-type: none"> Se va repeta examenul microscopic și cultural (analogic

		examinărilor de la 2 luni) dacă cel puțin un rezultat al examenelor efectuate la trei luni au avut rezultat pozitiv.
	6 luni	<ul style="list-style-type: none"> • Examenul microscopic. • În caz că rezultatul la microscopie va fi negativ se va efectua examenul prin cultură (metoda LJ). • În caz că examenul microscopic va fi pozitiv se va efectua examenul prin culturală (metoda MGIT). • În caz că rezultatul va fi pozitiv prin metoda culturală se va efectua testul TSM pentru aprecierea sensibilității la linia întâia. • Dacă cel puțin un rezultat va fi pozitiv cazul va fi evaluat cu rezultatul „eșec”.
	8 luni / finalizare de tratament	<ul style="list-style-type: none"> • Examenul microscopic. • În caz că rezultatul la microscopie va fi negativ se va efectua examenul prin cultură (metoda LJ). • În caz că examenul microscopic va fi pozitiv se va efectua examenul prin culturală (metoda MGIT). • În caz că rezultatul va fi pozitiv prin metoda culturală se va efectua testul TSM pentru aprecierea sensibilității la linia întâia. • Dacă cel puțin un rezultat va fi pozitiv cazul va fi evaluat cu rezultatul „eșec”. • În cazul prelungirii tratamentului mai mult de 8 luni, examinările microbiologice se vor efectua după indicațiile medicale.
NOTĂ: Dacă examenul microscopic este negativ, dar procesul specific progresează, atunci se va proceda ca în cazul examenului microscopic pozitiv.		

Anexa 3

Monitorizarea microbiologică a tratamentului TB MDR/XDR

Perioada de examinare	Frecvența examinării	Examinarea microbiologică, pașii:
0 luni	La inițierea tratamentului pentru MDR TB	<ul style="list-style-type: none"> • Examenul sputei prin microscopie. • Examenul prin cultură (metoda MGIT). • Aprecierea TSM pentru medicamentele anti-TB, linia II. • La inițierea tratamentului, se va utiliza adăugător și MTBDRs/ pentru testarea rapidă a rezistenței către preparatele antituberculoase linia II.
2 – 6/8 luni	Lunar	<ul style="list-style-type: none"> • Examenul sputei prin microscopie. • Examenul prin cultură (metoda LJ). • TSM pentru medicamentele anti-TB de linia II se va efectua din fiecare cultură pozitivă.
7/9 – 18/24 luni	O dată la 3 luni	<ul style="list-style-type: none"> • Examenul sputei prin microscopie. • Examenul prin cultură (metoda LJ). • TSM pentru medicamentele anti-TB de linia II se va

efectua din fiecare cultură pozitivă.

Anexa 4

Dozele medicamentelor antituberculoase perorale pentru adulți ajustate după masa corporală

Medicamentul	Doza zilnică	30 – 35 kg	36 – 45 kg	46 – 55 kg	56 – 70 kg	> 70 kg
Isoniazidă	4 – 6 mg/kg o dată pe zi	150 mg	200 mg	300 mg	300 mg	300 mg
Rifampicină	8 – 12 mg/kg o dată pe zi	300 mg	450 mg	450 mg	600 mg	600 mg
Pirazinamidă	20 – 30 mg/kg o dată pe zi	800 mg	1000 mg	1200 mg	1600 mg	2000 mg
Etambutol	15 – 25 mg/kg o dată pe zi	600 mg	800 mg	1000 mg	1200 mg	1200 mg
Levofloxacin	750 – 1000 mg o dată pe zi	750 mg	750 mg	1000 mg	1000 mg	1000 mg
Moxifloxacină	400 mg o dată pe zi	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
Etionamidă	500 – 750 mg/zi de 2 ori pe zi	500 mg	500 mg	750 mg	750 mg	1000 mg
Protionamidă	500 – 750 mg/zi de 2 ori pe zi	500 mg	500 mg	750 mg	750 mg	1000 mg
Cicloserină	500 – 750 mg/zi de 2 ori pe zi	500 mg	500 mg	500 mg	750 mg	750 mg
PAS	8 g/zi de 2 ori pe zi	8 g	8 g	8 g	8 g	8 -12 g
Bedaquiline	400 mg o dată pe zi – 2 săptămâni apoi 200 mg de 3 ori pe săptămână					
Delamanid	100 mg de două ori pe zi, indiferent de masa corporală, pentru o perioadă de 6 luni					
Clofazimina	200 – 300 mg (primele 2 luni) apoi 100 mg					
Linezolid	600 mg o dată pe zi	600 mg	600 mg	600 mg	600 mg	600 mg
Amoxicillin/clavulanic acid 7/1	80 mg/kg/zi de 2 ori pe zi	2600 mg	2600 mg	2600 mg	2600 mg	2600 mg
Amoxicillin/clavulanic acid 8/1	80 mg/kg/zi de 2 ori pe zi	3000 mg	3000 mg	3000 mg	3000 mg	3000 mg
Doze mari de H	16 – 20 mg/kg o dată pe zi	600 – 1000 mg	1000 – 1500 mg	1500 mg	1500 mg	1500 mg
Imipenem/cilastatin	1000 imipenem/1000 mg cilastatin de 2 ori pe zi					
Meropenem	1000 mg de 3 ori pe zi (doza alternativă – 2000 mg de 2 ori pe zi)					

Dozele medicamentelor antituberculoase injectabile pentru adulți ajustate după masa corporală

Medicamentul	Doza zilnică	30 – 33 kg	34 – 40 kg	41 – 45 kg	46 – 50 kg	51 – 70 kg	> 70 kg
Streptomycină	12 – 18 mg/zi o dată pe zi	500 mg	600 mg	700 mg	800 mg	900 mg	1000 mg
Kanamycină	15 – 20 mg/kg o dată pe zi	500 mg	625 mg	750 mg	875 mg	1000 mg	1000 mg
Amikacină	15 – 20 mg/kg o dată pe zi	500 mg	625 mg	750 mg	875 mg	1000 mg	1000 mg
Capreomicină	15 – 20 mg/kg o dată pe zi	500 mg	600 mg	750 mg	800 mg	1000 mg	1000 mg

Interacțiunea preparatelor antituberculoase cu alte preparate medicamentoase

Izoniazida
- Asocierea cu pirazinamidă, rifampicina, barbituricele determină creșterea hepatotoxicității.
- Crește concentrația plasmatică a carbamazepinelor.
- Crește efectul fenitoinii și inhibă metabolismul primidonei.
- Sărurile și hidroxidul de aluminiu scad absorbția digestivă (vor fi administrate la un interval de cel puțin 2 ore).
- Anestezicele volatile halogenate favorizează efectul hepatotoxic al izoniazidei.
- Glucocorticoizii scad concentrația plasmatică a izoniazidei.
- Scade concentrația plasmatică a ketoconazolului (administrarea celor două antibiotice trebuie să se facă distanțat, la cel puțin 12 ore. Eventual, se va supraveghea concentrația serică de ketoconazol și se vor adapta dozele).
- Asocierea cu stavudin crește riscul apariției neuropatiei periferice.
- Pe un teren predispozant, în asociere cu etionamidă, pot să apară accese maniacale, deliruri acute sau depresii.
- Consumul de alcool crește riscul afectării hepatice.
Rifampicina
- Favorizează metabolizarea și scăderea concentrațiilor plasmatice, cu reducerea eficacității a glucocorticoizilor, sulfamidelor antidiabetice, anticoagulantelor orale, digoxinei, asociații estroprogestative, barbiturice, cloramfenicol (asocierea necesită ajustarea dozelor sau este contraindicată).
- Crește hepatotoxicitatea izoniazidei.
- Antiacidele sau acidul paraaminosalicilic diminuează absorbția (vor fi administrate la un interval de cel puțin 4 ore de la administrarea rifampicinei).
- Poate interfera determinările microbiologice standard ale acidului folic și vitaminei B12.
Pirazinamida

- Scade eficacitatea medicamentelor antigutoase.
- Scade concentrația plasmatică a ciclosporinei.
- Asocierea cu rifampicina și izoniazida potențiază efectele de hepatotoxice și apariția altor reacții adverse grave.
- Administrarea cu alcool crește riscul de hepatotoxicitate.
Etambutol
- Sărurile de hidroxid de aluminiu scad absorbția digestivă a etambutolului (intervalul de administrare va fi de cel puțin 4 ore).
- Toxicitatea optică poate fi favorizată de utilizarea concomitentă a altor medicamente: antiinflamatorii nesteroidiene, disulfiram, antimalarice de sinteză, clorpromazină, fenotiazină și alte fenotiazine, digitale, cloramfenicol.
- Ingestia concomitentă de alcool poate crește efectul oculotoxic.
Streptomicina
- În asociere cu alte antibiotice aminoglicozidice, furosemid, acid etacrinic, manitol sau alte medicamente crește riscul oto - și nefrotoxicității.
- În asociere cu anestezice generale din grupa hidrocarburilor halogenate și curarizante crește riscul blocului neuromuscular și al deprimării respirației până la apnee.
- În asociere cu polimixine administrate parenteral, cu cefaloridina, paramomicina, viomicina, colistin și ciclosporine crește riscul nefrotoxicității și al blocului neuromuscular.
Fluorochinolone
- Prolungește intervalul QT. Necesită administrare cu precauție în asociere cu antiaritmicele clasa IA și clasa III, cu antibiotice macrolide.
- Sărurile de fer, zinc, antacide conținând magneziu, aluminiu, sucralfat pot reduce absorbția (se recomandă un interval de 2 ore între ofloxacină și medicamentele menționate).
- Prolungirea timpului de sângerare la asocierea cu anticoagulante orale.
- Scade pragul convulsivant la asociere cu antiinflamatoarele nesteroidiene.
- Scade concentrația plasmatică a glibenclamidei.
- Excreția urinară este scăzută la administrarea în asociere cu alte medicamente eliminate prin secreție tubulară renală (furosemid, probencid, cimetidină, metotrexat).
- Potențează efectele anticoagulantului oral warfarina sau ale derivaților săi. Atunci când aceste produse medicamentoase se administrează concomitent, trebuie monitorizate cu atenție timpul de protrombină sau alte teste de coagulare.
- În cazul administrării concomitente cu ciclosporine, au fost raportate concentrații plasmatică crescute de ciclosporină (nu a fost studiat potențialul de interacțiune între ofloxacină și ciclosporină).
- Inhibă activitatea enzimelor citocromului P450, ce determină prelungirea timpului de înjumătățire plasmatică pentru ciclosporina, teofilina/metilxantina, warfarina, la administrarea concomitentă cu chinolonele.

Reacțiile adverse la preparatele antituberculoase și acțiunile întreprinse în cazul declanșării lor

Reacția adversă	Medicamente responsabile	Acțiuni
<i>Grave (majore)</i>	<i>Stopați administrarea medicamentului cauzal și adresați-vă medicului</i>	
Erupții cutanate cu sau fără prurit	Streptomicină Izoniazidă Rifampicină Pirazinamidă	Stoparea administrării preparatelor antituberculoase
Hipoacuzie (fără dop de cerumen la otoscopie)	Streptomicină	Stoparea administrării streptomicinei
Amețeli (vertij și nistagm)	Streptomicină	Stoparea administrării streptomicinei
Micșorarea debitului urinar	Streptomicină	Stoparea administrării streptomicinei
Icter (excluderea altor cauze) Hepatita	Izoniazida Pirazinamida Rifampicină	Stoparea administrării preparatelor antituberculoase
Confuzie (suspectați insuficiența hepatică acută medicamentoasă dacă a apărut icterul)	Majoritatea preparatelor antituberculoase	Stoparea administrării preparatelor antituberculoase
Scăderea acuității vizuale și sau dereglarea percepției cromatice (excluderea altor cauze).	Etambutol	Stoparea administrării etambutolului
Șoc/ Purpură trombocitopenică/ Insuficiență renală acută	Rifampicină	Stoparea administrării rifampicinei
Negrave (minore)	Continuarea tratamentului antituberculos, verificarea dozelor administrate	
Anorexie/ Vomă/ Crampe abdominale.	Pirazinamidă Rifampicină Izoniazidă	Administrarea medicamentelor în timpul mesei sau înainte de culcare. Sugerăți pacienților să înghită medicamentele încet cu puțină apă. Dacă simptomele persistă sau se agravează, sau în cazul vomării prelungite apar urme de sângerare, reacțiile sunt considerate severe și pacientul trebuie să consulte urgent medicul.
Artralgie	Pirazinamidă	Aspirină sau un alt antiinflamator

		non-steroidian sau paracetamol
Fierbințeală/ Amorțeală sau senzație de furnicătură a membrelor superioare sau inferioare	Izoniazidă	Piridoxină 50–75 mg/zi Doza profilactică 25 mg/zi
Somnolență	Izoniazidă	Repaos verbal. Administrarea medicamentului înainte de culcare.
Urină de culoare portocalie/roșie	Rifampicină	Repaos verbal. Pacientul trebuie prevenit despre posibilitatea apariției reacțiilor adverse în urma administrării tratamentului.
Sindrom gripal (febră, frisoane, durere de cap, artralгии)	Administrarea cu întreruperi a rifampicinei	Modificarea modului de administrare a rifampicinei de la administrare cu întreruperi la administrare zilnică.

Anexa 8

Managementul reacțiilor adverse ale preparatelor utilizate în tratamentul TB DR

Reacția adversă	Medicamentul responsabil	Măsurile de management	Comentarii
<i>Convulsii</i>	Cs, H, FQ	Anulați preparatul cauzal până ce se va reuși controlul convulsiilor. Inițiați administrarea anticonvulsivantelor (fenitoină, valproat). Indicați piridoxină în doza zilnică maxim admisibilă (200 mg/zi). Reintroducerea preparatului sau micșorarea dozei acestuia în cazul necesității păstrării schemei tratamentului antiTB. Anulați complet preparatul dacă acesta nu va dăuna tratamentului.	Tratamentul anticonvulsivant va fi continuat până la încheierea tratamentului TB MDR, sau până la anularea preparatului cauzal. Prezența convulsiilor în anamneză nu servește drept contraindicație pentru administrarea preparatului cauzal, dacă se reușește controlul acestora și/sau pacientul primește anticonvulsivante. Pacienții cu convulsii în anamneză au un risc sporit de reapariție a acestora pe parcursul tratamentului anti TB MDR.
<i>Neuropatie periferică</i>	Cs, Lzd, H, S, Km, Am, Cm, FQ, Eto/Pro, E	Indicați piridoxină în doza zilnică max. admisibilă (200 mg/zi). Capreomicina va fi indicată parenteral, dacă se păstrează sensibilitatea la aceasta.	Unele comorbidități (diabetul zaharat, HIV, alcoolismul) pot determina instalarea mai frecventă a neuropatiei periferice, dar aceasta nu trebuie să

		Inițiați tratamentul cu antidepresante triciclice (amitriptilină), AINS sau acetamenofenul (paracetamolul) pot îmbunătăți simptomatica. Micșorați doza sau anulați preparatul cauzal, dacă acesta nu va dăuna tratamentului anti-TB.	servească drept contraindicație pentru indicarea preparatelor antiTB corespunzătoare. Neuropatia poate fi ireversibilă, dar la o serie de pacienți după anularea preparatului cauzal survine ameliorarea simptomelor.
<i>Pierderea auzului, dereglări vestibulare</i>	S, Km, Am, Cm, Clr	Documentați gradul hipoacuziei și după posibilitate comparați-l cu datele audiometriei inițiale. Capreomicina va fi indicată parenteral, dacă se păstrează sensibilitatea la aceasta. Măriți frecvența administrării și/sau micșorați doza preparatului cu condiția că aceasta nu va dăuna tratamentului antiTB (evaluați posibilitatea administrării preparatului de 3 ori pe săptămână). Anulați preparatul, dacă acesta nu va dăuna tratamentului anti TB.	Dereglările auditive inițiale pot fi prezente la bolnavii tratați anterior cu aminoglicozide în astfel de situații este necesară efectuarea audiogramei înainte de inițierea tratamentului anti TB MDR. Pierderea auzului poate fi ireversibilă. Riscul avansării gradului de hipoacuzie trebuie estimat vizavi de riscul anulării medicamentului injectabil în schema respectivă de tratament.
<i>Manifestări psihotice</i>	Cs, H, FQ, Eto	Pentru a înlătura manifestările psihotice, anulați preparatul pentru o perioadă scurtă (1 – 4 săptămâni). Începeți tratamentul psihozei. Micșorați doza sau anulați preparatul cauzal, dacă aceasta nu va dăuna tratamentului antiTB.	Unii bolnavi vor necesita psihoterapie pe toată durata tratamentului anti TB MDR. Prezența în anamneză a afecțiunilor psihice nu reprezintă o contraindicație pentru administrarea preparatelor nominalizate, dar indică o posibilitate crescută de apariție a manifestărilor psihotice pe parcursul tratamentului anti TB MDR Simptomele psihotice, de obicei sunt reversibile și dispar după finalizarea tratamentului antiTB MDR sau anularea preparatului.
<i>Depresia</i>	Situația socio-economică, bolile cronice, Cs, FQ, H, Eto/ Pro	Ameliorarea condițiilor socio-economice. Oferiți consiliere individuală sau de grup. Indicați tratament cu antidepresante.	Nu trebuie subestimat rolul condițiilor socio-economice, ele având un rol important în dezvoltarea depresiei. Simptomele depresiei pot fi periodice și se pot micșora

		Micșorați doza sau anulați preparatul cauzal, dacă aceasta nu va dăuna tratamentului antiTB.	odată cu tratamentul eficient. Prezența în anamneză a perioadelor de depresie nu reprezintă o contraindicație pentru administrarea preparatelor nominalizate, dar indică o posibilitate crescută de apariție a depresiei pe parcursul tratamentului antiTB MDR.
<i>Hipotirioza</i>	Eto/Pro, Ps	Inițiați tratament cu levothyroxina. Monitorizarea TSH odată la 2 luni la necesitate, în caz de modificări.	Restabilire completă după anularea Ps și Eto. Tratamentul combinat cu Ps și Eto se asociază mai frecvent cu hipotirioza, decât cu administrarea separată a acestor preparate.
<i>Greața și voma</i>	Eto/Pro, Ps, Bdq, H, E, Z, Amx/Clv, Cfz	Apreciați gradul de deshidratare; la necesitate efectuați rehidratare. Indicați antimimetice. Micșorați doza sau anulați preparatul cauzal, dacă acesta nu va influența rezultatul tratamentului antiTB.	Greața și voma sunt destul de frecvente în primele săptămâni de tratament, dar ele se micșorează pe parcurs sau se supun tratamentului simptomatic. În caz de vomă severă este necesară monitorizarea și corecția electroliților serici.
<i>Gastrită și dureri abdominale</i>	Ps, Eto/Pro, Cfz, FQ, H, E, Z	H2- blocante, inhibitori ai pompei protonice, antacide. Anulați pentru o perioadă scurtă 1 – 7 zile preparatele antiTB respective. Micșorați doza sau anulați preparatul cauzal, dacă acesta nu va influența rezultatul tratamentului antiTB.	Formele grave de gastrită sunt însoțite de hematemă și/sau melenă(sunt rare). Antacidele trebuie indicate la ore fixe pentru a evita dereglarea absorbției preparatelor antiTB(cu 2 ore până sau 3 ore după administrarea preparatelor antiTB). Dereglările sunt reversibile după anularea preparatului.
<i>Hepatita</i>	Z, H, R, Eto/Pro, Ps, E, FQ	Stopați tratamentul până la dispariția manifestărilor hepatitei. Exclueți alte cauze de hepatite. Anulați preparatele cu hepatotoxicitate maximă, reîncepeți administrarea medicamentelor cu hepatotoxicitate redusă monitorizând testele funcției hepatice.	Culegeți o anamneză detaliată în vederea suportării hepatitei în trecut și identificați preparatul cu hepatotoxicitate maximă. Testarea serologică la hepatita virală A,B,C. Cel mai frecvent dereglările sunt reversibile după anularea preparatului respectiv.
<i>Nefrotoxicitate</i>	S, Km, Am, Cm	Anulați medicamentul corespunzător.	Diabetul zaharat sau afecțiunile renale în

		<p>Evaluati posibilitatea administrării capriomicinei dacă anterior au fost indicate aminoglicozide.</p> <p>În caz că este extrem de necesar indicați preparatul de 2 sau 3 ori pe săptămână, dacă pacientul suportă o astfel de schemă (obligatoriu monitorizați nivelul creatininei serice).</p> <p>Reduceți dozele altor preparate antituberculoase în corespundere cu clearance-ul creatininei.</p>	<p>anamneză nu constituie o contraindicație pentru administrarea preparatelor nominalizate, cu toate aceste comorbiditățile enumerate determină un risc crescut pentru dezvoltarea insuficienței renale.</p> <p>Insuficiența renală poate fi ireversibilă.</p>
<p><i>Deregări electrolitice (hipokaliemie și hipomagnezie-mie)</i></p>	<p>Cm, Km, Am, S</p>	<p>Verificați nivelul K^+</p> <p>În caz de hipokaliemie verificați nivelul Mg^{++} și Ca^{++} (în caz de suspexie la hipocalcemie).</p> <p>Compensați dereglările electrolitice.</p>	<p>Spitalizare în caz de hipokaliemie severă.</p> <p>Spironolactona (25mg pe zi) și amiloridul (5-10 mg pe zi) pot reduce pierderile de kaliu și magneziu.</p> <p>Ele pot fi indicate în cazurile cele mai severe.</p>
<p><i>Neurita nervului optic</i></p>	<p>E, Eto/Pro, Lzd, Cfz, rifabutin, H, S</p>	<p>Anulați etambutolul.</p> <p>Consultați oftalmologul.</p>	<p>De obicei dereglările sunt reversibile după anularea etambutolului.</p> <p>Sunt descrise cazuri rare de neurită a nervului optic cauzate de streptomycină.</p>
<p><i>Artralgii</i></p>	<p>Z, Bdq, FQ</p>	<p>Indicați AINS</p> <p>Micșorați doza sau anulați preparatul cauzal, dacă acesta nu va dăuna tratamentului antiTB.</p>	<p>Cu timpul artralgiile diminuează fără intervenții suplimentare.</p> <p>În timpul administrării pirazinamidei poate crește nivelul acidului uric.</p> <p>Alopurinolul nu corijează această deviere.</p>
<p><i>Prurit cutanat, erupții cutanate severe, șoc anafilactic</i></p>	<p>Toate medicamentele</p>	<p>Prurit fără erupții cutanate în lipsa unei cauze evidente a acesteia:</p> <p>-tratament simptomatic cu antihistaminice și unguente hidratante.</p> <p>continuarea tratamentului antituberculos cu supravegherea nemijlocită a pacientului.</p> <p>Erupții cutanate - stoparea administrării preparatelor antituberculoase.</p>	<p>După dispariția simptomelor alergice:</p> <ul style="list-style-type: none"> - preparatele antituberculoase sunt reintroduse treptat; - se începe cu doze mici ale preparatului cel mai sigur care nu va produce EA; - după trei zile doza treptat se majorează.
<p><i>Prelungirea intervalului QTc</i></p>	<p>Bdq, FQs, Clr, Cfz</p>	<p>Monitorizarea ECG;</p> <p>Monitorizarea electroliților</p>	<p>Patologic, intervalul QTc este prelungit în</p>

		Atenție la pacienții cu IR în ajustarea dozelor de fluorquinolone.	hipercalcemie, hiperpotasemie și mai scurt în hipocalcemie; anumite medicamente antiaritmice modifică durata intervalului QTc.
<i>Modificari în hemoleico-gramă</i>	Lzd	Stoparea medicamentului-cauză. În caz de necesitate de administrare a Lzd de administrat doza de 300 mg. În cazul mielosupresiei de evaluat necesitatea preparatului în schema de tratament. În anemie severă transfuzie de sânge.	Modificări în hemoleicogramă (leucopenie, trombocitopenie, anemie, coagulopatii, eozinofilie).
<i>Alopecia</i>	H, Eto/Pto	Încurajați pacientul să tolereze acest efect secundar.	Poate fi căderea părului sau numai subțierea acestuia. Acest efect este temporar și reversibil după stoparea medicației.
<i>Ginecomastia</i>	Eto/Pto	Încurajați pacientul să tolereze acest efect secundar.	Rezoluția efectului are loc după stoparea medicației.
<i>Dureri musculare</i>	Lzd	Stoparea temporară a administrării preparatului	Monitorizarea nivelului acidului lactic în sânge
<i>Gust metalic</i>	Eto/Pto, Clr, FQ	Încurajați pacientul să tolereze acest efect secundar.	Rezoluția efectului are loc după stoparea medicației.
NOTĂ: Medicamentele notate cu caracter mai evidențiat, se asociază într-o măsură mai mare cu reacția adversă respectivă, decât medicamentele scrise cu caractere obișnuite.			

Anexa 9

Fișa-comunicare despre reacțiile adverse ale medicamentelor și altor produse farmaceutice (Anexa 2 la ordinul MSPS nr. 20 din 12.01.2006)

**C03.PS-01. F01 FIȘA-COMUNICARE DESPRE REACȚIILE ADVERSE /SAU LIPSA EFICACITĂȚII
MEDICAMENTELOR ȘI ALTOR PRODUSE FARMACEUTICE** (se va sublinia/bifa varianta răspunsului
acceptat)

Confidențialitatea datelor de identitate menționate în acest formular va fi respectată !!!

INFORMAȚIE DESPRE PACIENT				*Reacția adversă a determinat:				
*NP:				<input type="checkbox"/> decesul pacientului, de indicat (ora/data/luna/anul) _____				
*Data/luna/anul nașterii /Vârsta _____				<input type="checkbox"/> punerea în pericol a vieții pacientului;				
* Sexul: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F				<input type="checkbox"/> spitalizare sau prelungirea spitalizării;				
*Masa corporală(kg): _____ Înălțimea _____				<input type="checkbox"/> handicap/incapacitate importantă sau durabilă;				
*Alergie (de indicat la ce): <input type="checkbox"/> Da <input type="checkbox"/> Nu				<input type="checkbox"/> anomalie de dezvoltare/malformație congenitală;				
Diagnosticul:				<input type="checkbox"/> vindecare fără sechele (urmări);				
Tratament: <input type="checkbox"/> ambulator <input type="checkbox"/> staționar <input type="checkbox"/> automedicație				<input type="checkbox"/> stare fără dinamică;				
№ cartelei de ambulator sau fișei de observație _____				<input type="checkbox"/> nu se știe				
				<input type="checkbox"/> alte, de indicat _____				
				<input type="checkbox"/> Lipsa eficacității medicamentului dat (LE)				
* DESCRIEREA REACȚIEI/ILOR ADVERSE (RA):						*Data / ora inițierii RA ____/____/____ :____		
						Data/ ora vindecării RA ____/____/____ :____		
						*Durata:		
* PRODUSUL MEDICAMENTOS (PM), suspectat de producerea reacției adverse (RA)/Lipsa eficacității medicamentului dat (LE)								
Denumirea comercială (DC)		Denumirea comună internațională (DCI)						
Producătorul		Țara		№ seriei / data fabricării				
Pentru ce a fost indicat PM (maladia sau procesul patologic)	Calea de administrare	Doza unică	Doza/zi (nictemerală)	Începutul administrării PM data/luna/anul	Sfârșitul administrării PM data/luna/anul	Data depistării RA	Doza, care a produs RA	
				/ /	/ /	/ /		
* ALTE MEDICAMENTE, administrate concomitent, inclusiv și automedicația <input type="checkbox"/> da <input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> automedicație								
Denumirea comercială (DC)	Denumirea comună internațională (DCI)		Calea de administrare	Doza unică	Doza/zi (nictemerală)	Începutul administrării data/luna/anul	Întreprerea administrării data/luna/anul	Pentru ce a fost indicat PM (maladia sau procesul patologic)
						/ /	/ /	
						/ /	/ /	
						/ /	/ /	
						/ /	/ /	
						/ /	/ /	
* Măsurile întreprinse:				Sistarea produsului medicamentos suspect a fost urmată de regresarea efectului advers? <input type="checkbox"/> da <input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> PM n-a fost sistat				
<input type="checkbox"/> Sistarea PM suspect				S-a determinat repetarea sau agravarea efectului advers la administrarea repetată a produsului medicamentos? <input type="checkbox"/> da <input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> PM nu s-a administrat repetat				

- Reducerea dozei PM suspect
- Sistarea medicamentelor administrate concomitent
- Terapia medicamentoasă pentru ameliorarea RA
- Terapia nemedicamentoasă (inclusiv intervenție chirurgicală)
- Fără tratament
- Altele, de indicat _____

Terapia medicamentoasă pentru ameliorarea RA (dacă a fost necesară)

INFORMAȚIE ADĂUGĂTOARE RELEVANTĂ

- Antecedente relevante pentru cazul dat (alte maladii concomitente, stări alergice, alergii medicamentoase în trecut, interacțiuni medicamentoase suspectate, afecțiuni renale sau hepatice, sarcină, lactație, regimuri alimentare speciale, deprinderi dăunătoare, expuneri la radiația ionizantă etc.).
- Pentru anomaliile de dezvoltare/malformații congenitale apărute în urma administrării produsului medicamentos suspect de indicat toate medicamentele administrate în timpul sarcinii, de asemeni data ultimei menstruații, alte date relevante.
- Date suplimentare referitoare la efectul advers (examinări clinice, paraclinice, examinări radiologice, teste de laborator relevante (dacă este posibil) concentrația medicamentului în sânge și țesuturi, în cazul decesului pacientului (cauza decesului, dacă decesul este legat de administrarea produsului medicamentos suspect a RA, datele autopsiei). Descrieți modificările patologice, indicând între paranteze valorile normei.
- Date relevante pentru argumentarea lipsei eficacității produsului medicamentos suspect (când este cazul).

*MEDICUL sau altă persoană care a înregistrat RA

*NP:

*Specialitatea:

*Locul de muncă:

*Adresa instituției:

**Telefon:

**Fax:

*e-mail:

*Data îndeplinirii fișei:

**Expediați fișa-comunicare la adresa: Secția farmacovigilență și utilizare rațională a medicamentelor
2028 or. Chișinău, str. Korolenko 2/1, Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale.
Tel. 88-43-38, 73-70-02; Fax: 88-43-38; e-mail: farmacovigilenta@amed.md**

Câmpurile marcate cu * sunt obligatorii. În măsura în care aveți disponibilitate vă rugăm să completați și celelalte câmpuri, deoarece sunt importante la rândul lor!

** Completați cel puțin una dintre informațiile de contact.

Vă rugăm să completați câmpurile care cer informații referitoare la specialitate, loc de muncă, adresa de e-mail, telefon, fax. Aceste date vă sunt cerute pentru a putea fi contactați în cazul în care sunt necesare informații suplimentare despre reacția adversă sau despre evoluția pacientului.

O confirmare de primire, urmată de evaluarea reacției adverse vă vor fi trimise pe e-mail sau fax.