



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE AL  
REPUBLICII MOLDOVA**

## **Tuberculoza la copil**

**Protocol clinic național**

**PCN- 55**

**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. 389 din 26.05. 2015  
Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Tuberculoza la copil”**

**Elaborat de colectivul de autori:**

Sofia Alexandru	Director IMSP IFP „Chiril Draganiuc”
Valentina Vilc	Vicedirector management și strategii IMSP IFP „Chiril Draganiuc”
Constantin Iavorschi	Director adjunct știință și inovații IMSP IFP „Chiril Draganiuc”
Ana Donica	Vicedirector medical IMSP IFP „Chiril Draganiuc”
Dmitri Sain	Șef Laborator, laboratorul Managementul și Monitoringul tuberculozei, IMSP IFP „Chiril Draganiuc”
Nicolae Nalivaico	Șef Serviciu Diagnostic, IMSP IFP „Chiril Draganiuc”
Valeriu Crudu	Șef Laborator, IMSP IFP „Chiril Draganiuc” ”
Aliona David	Șef Secție Consultativă , IMSP IFP „Chiril Draganiuc”
Aurelia Ustian	Catedra de Pneumoftiziologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Stela Kulcițkaia	Catedra de Pneumoftiziologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Corina Rotaru-Lungu	Laboratorul Imunologie și Alergologie, IMSP IFP „Chiril Draganiuc”

**Recenzenți oficiali:**

Ghenadie Curocichin	Catedra Medicina de Familie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Iurie Osoianu	Compania Națională de Asigurări în Medicină
Maria Cumpănă	Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate
Alexandru Coman	Agenția Medicamentului și Dispozitive Medicale
Stela Gheorghită	Centrul Național de Sănătate Publică
Oleg Barbă	Centrul Național de Management în Sănătate

**CUPRINS**

**ABREVIERI** 4

**PREFAȚĂ** 6

**A. INTRODUCERE** 6

**B. GENERALITĂȚI**

**11**

B.1. Nivelul de asistență medicală primară 11

B.2. Nivelul de asistență medicală specializată de ambulator (fiziopneumolog) 14

B.3. Nivelul de asistență medicală spitalicească 15

**C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ** 18

C.1.1. Algoritmul de diagnostic al TB 18

C.1.2. Algoritmul examinării microbiologice cu scop de diagnostic al pacienților cu simptome clinice caracteristice tuberculozei 20

**C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR** 22

**C.2.1. Clasificarea tuberculozei** 22

C.2.1.1 Clasificarea clinică a tuberculozei 22

C.2.1.2 Caracteristica procesului de tuberculoză 22

C.2.1.3 Caracteristicile după tipul de înregistrare a cazului cu tuberculoză 23

C.2.1.4 Definirea cazului de TB în funcție de depistare 23

C.2.1.5 Caracteristicile după tipul de rezistență la medicamentele antituberculoase 24

C.2.1.6 Caracteristicile după tipul de înregistrare a cazului care inițiază tratamentul pentru MDR TB 25

**C.2.2. Profilaxia tuberculozei** 25

C.2.2.1 Profilaxia nespecifică 25

C.2.2.1.1 Măsuri profilactice aplicate în societate 25

C.2.2.1.2 Măsuri de igienă personală 26

C.2.2.2. Profilaxia specifică 28

C.2.2.2.1. Vaccinarea BCG 28

C.2.2.2.2. Profilaxia medicamentoasă 29

C.2.2.3. Măsuri aplicate în focarul de TB 30

**C.2.3. Depistarea tuberculozei (Screening-ul TB)** 34

**C.2.4. Conduita pacientului cu tuberculoză** 39

C.2.4.1 Anamneza 41

C.2.4.2. Examenul obiectiv 42

C.2.4.3. Investigații paraclinice 51

C.2.4.4. Diagnosticul diferențial 55

C.2.4.5. Criteriile de spitalizare 63

**C.2.5. Tratamentul și monitorizarea pacienților cu tuberculoză** 63

C.2.5.1 Tratamentul tuberculozei sensibile 65

C.2.5.1.1. Monitorizarea tratamentului TB sensibilă 66

C.2.5.1.2. Monitorizarea reacțiilor adverse la medicamentele antituberculoase 69

C.2.5.2. Tratamentul tuberculozei extrapulmonare 71

C.2.5.3. Tuberculoza drogrezistentă 72

C.2.5.3.1. Tuberculoza mono/polirezistentă 72

C.2.5.3.2. Tuberculoza multidrogrezistentă și tuberculoza extinsă 73

C.2.5.4. Supravegherea pacientului după finalizarea tratamentului 80

C.2.5.5. Particularități ale managementului TB MDR/XDR 80

C.2.5.6. Managementul tratamentului în tuberculoza extinsă 81

C.2.5.7. Managementul co-infecției TB/HIV 82

C.2.5.8. TB în timpul sarcinii și managementul nou-născutului de la mamă cu tuberculoză 88

C.2.5.9. Tratamentul TB în situații speciale 92

C.2.5.10. Strategii pentru creșterea ratei de succes a tratamentului antituberculos 94

**C.3. DOCUMENTAȚIA MEDICALĂ DE EVIDENȚĂ A CAZULUI CU TUBERCULOZĂ** 96

**D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI** 98

**E. INDICATORII DE MONITORIZARE AI IMPLEMENTĂRII**

**PROTOCOLULUI**

**103**

**ANEXE** 104

Anexa 1. Algoritmul diagnosticului TB la copiii simptomatici 104

Anexa 2. Algoritmul de diagnostic TB la copiii și adolescenții din contactul cu bolnavii TB 106

Anexa 3. Algoritm de depistare a TB la copiii și adolescenții care trăiesc cu HIV	107
Anexa 4. Managementul complicațiilor postvaccinale BCG	108
Anexa 5. Tratamentul complicațiilor postvaccinale BCG	108
Anexa 6. Volumul, frecvența și realizatorii măsurilor anti-epidemice în focarele de TB	109
Anexa 7. Reacțiile adverse la preparatele antituberculoase. Clasificarea. Modul de acțiune	110
Anexa 8. Reacțiile adverse la preparatele antituberculoase și acțiunile întreprinse în cazul declanșării lor	110
Anexa 9. Interacțiunea preparatelor antituberculoase cu alte preparate medicamentoase	112
Anexa 10. Grupele de medicamente utilizate în tratamentul TB	113
Anexa 11. Medicamentele antituberculoase - forme farmaceutice pentru copii	114
Anexa 12. Orientari provizorii în tratamentul TB la copiii mici (până la 25 kg), conform dozelor fixe folosite în prezent (RHZ 60/30/150) și dozele raportate la kg/ corp	115
Anexa 13. Preparatele antituberculoase utilizate în tratamentul TB RR/MDR și TB XDR la copii	116
Anexa 14. Caracteristicile preparatului Bedaquiline (Bdq)	119
Anexa 15. Caracteristicile preparatului Linezolid (Lzd)	121
Anexa 16. Caracteristicile preparatului Delamanid (Dlm)	123
Anexa 17. Caracteristicile preparatului Imipenem (Imp)/Cilastatin (Cln)	126
Anexa 18. Managementul farmaco-terapeutic al reacțiilor adverse ale preparatelor utilizate în tratamentul TB DR	128
Anexa 19. Corecția tratamentului antituberculos la pacienții cu insuficiență renală	129
Anexa 20. Managementul reacțiilor adverse ale preparatelor utilizate în tratamentul TB DR	130
Anexa 21. Comitetul de Management al TB DR	134
Anexa 22. Rezistență încrucișată între medicamentele antituberculoase	135
Anexa 23. Penetrarea medicamentelor antituberculoase în lichidul cefalorahidian	136
Anexa 24. Interpretarea rezultatelor testului Xpert MTB/RIF	136
Anexa 25. Teste IGRA (Interferon gamma releasing assay)	137
Anexa 26. Indicații și contraindicații pentru îndreptarea copiilor și adolescenților în centrele de reabilitare	138
Anexa 27. Ghidul informativ adresat părinților: „Ce trebuie să știți despre boala denumită Tuberculoză?”	139
<b>BIBLIOGRAFIE</b>	<b>145</b>

## ABREVIERI

ABG	Antibiograma
ADA	Adenozin-dezaminaza
AMP	Asistența medicală primară
AMDM	Agenția medicamentului și Dispozitivelor Medicale
ALT	Alaninaminotransferaza
AST	Aspartataminotransferaza
BAAR	Bacili acido-alcoolo-rezistenți
BCG	Vaccin cu Bacili Calmette-Guerin
BBE	Boala bronșiectatică
BK	Bacilul Koch
BPOC	Bronhopneumopatie cronică obstructivă
CSP	Centrul (ele) de Sănătate Publică
CP	Cancer pulmonar
CPV	Cicatrice postvaccinală
CTV	Cabinet de testare voluntară
DOT	Tratament sub directă observare
DOTS	Tratament sub directă observare, de scurtă durată, standardizat ( <i>Directly Observed Treatment, Short-course</i> )
DZ	Diabet zaharat
ECG	Electrocardiografia
FBSD	Fibrobronhoscopia diagnostică
FP	Medic(i) ftiziopneumolog(i)
FR	Factor(i) de risc
GCS	Glucocorticosteroizi
GL	Ganglion (i) limfatic(i)
HIV	Virusul imunodeficienței umane ( <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
HRCT	Computer Tomografie cu rezoluție înaltă ( <i>High-resolution computed tomography</i> )
IMC	Indicele masei corporale
IDR	Testarea intradermică cu tuberculină Mantoux cu PPD ( <i>Intradermal Reaction</i> ).
IMSP	Instituția Medico-Sanitară Publică
IFP	Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”
i.m.	Intramuscular
i.v.	Intravenos
IReC	Insuficiența renală cronică
LJ	Levenstein-Jensen mediu
Lm	Limfocit (e)
LBA	Lavaj bronho-alveolar
LCR	Lichid cefalorahidian
LDH	Lactatdehidrogenază
MBT	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MCS	medicament(e) citostatic(e)
MDR	Multidrogrezistența
MF	Medic de familie
MSMPS RM	Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova
MSN	Microscopia negativă
MTS	Medicamente antituberculoase standard

OA	Organe abdominale
OBM	Organe ale bazinului mic
OCT	Organe ale cutiei toracice
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
PPD	Derivat proteic purificat (tuberculină) ( <i>Purified protein derivative</i> )
RCR (RPL)	Reacția de polimerizare în lanț
SFP	Serviciul de ftiziopneumologie
SIDA	Sindromul imunodeficienței dobândite
SIME TB	Sistem informatic de monitorizare și evaluare a tuberculozei
SNC	Sistemul nervos central
TARV	Tratament antiretroviral
TB	Tuberculoza
TB EP	Tuberculoza extrapulmonară
TB MDR	Tuberculoza multi-drog-rezistentă
TB P	Tuberculoza pulmonară
TB RR	Tuberculoza rezistentă la Rifampicină
TSM	Testul de sensibilitate la medicamente
TB XDR	Tuberculoza cu drogrezistență extinsă
TID	Tratament imunodepresant
USG	Ultrasonografia
VSH	Viteza de sedimentare a hematiilor

## PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al MSMPS RM, constituit din specialiștii IFP, în colaborare cu specialiștii catedrei de Pneumoftiziologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind TB și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale (extras din protocolul național aferent pentru instituția dată, fără schimbarea structurii, numerotației capitolelor, tabelelor, figurilor, casetelor etc.), în baza posibilităților reale ale fiecărei instituții în anul curent. La recomandarea MSMPS RM pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi utilizate formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

## A. INTRODUCERE

### A.1. Diagnostic

#### *Exemple de diagnoze clinice:*

Complex primar tuberculos, S<sub>2</sub> pe stînga, faza evolutivă, confirmat bacteriologic (Xpert MTB/RIF, microscopia, cultura Nr. 1133, 10.02.2015), caz nou.

Tuberculoză pulmonară infiltrativă S<sub>1</sub>-S<sub>2</sub> pe dreapta, faza evolutivă, confirmat bacteriologic (Xpert MTB/RIF, microscopia, cultura Nr. 1234, 11.02.2015), caz nou.

Tuberculoză pulmonară infiltrativă S<sub>3</sub>-S<sub>4</sub> pe stînga, faza evolutivă, în cazul tuberculozei drogrezistente se va indica tipul rezistenței (Nr. 4321, 11.02.2015), rezultatul rezistenței în baza TSM (Nr. 1231, 12.09.08), caz nou.

### A.2. Codul bolii (CIM 10): A15–A19; B90.

### A.3. Utilizatorii:

- oficiile de sănătate (medici de familie și asistentele medicilor de familie);
- oficiile medicilor de familie (medici de familie și asistentele medicilor de familie);

- centrele de sănătate (medici de familie);
- centrele medicilor de familie (medici de familie);
- instituțiile medicale private (medicii de familie);
- asociațiile medicale teritoriale (medici de familie și medici ftiziopneumologi);
- secțiile consultative raionale/departamentale (medici ftiziopneumologi);
- secțiile pediatrie ale spitalelor raionale, municipale și republicane (medici pediatri);
- secțiile de pneumologie ale spitalelor municipale, raionale, republicane, departamentale;
- secțiile de ftiziopneumologie (medici ftiziopneumologi);
- maternitățile (obstetricieni, neonatologi);
- centrele de sănătate Publică.

#### A.4. Scopurile protocolului:


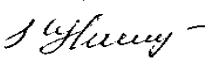




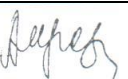
1. Ameliorarea depistării timpurii a cazurilor cu TB și debutul precoce al tratamentului specific
2. Reducerea ratei de tuberculoza multidrogezistentă.
3. Reducerea ratei cazurilor pierdute din supravegherea tratamentului antituberculos.
4. Reducerea cazurilor de recidive ale tuberculozei.
5. Reducerea ratei complicațiilor tuberculozei la pacienții supravegheați.
6. Reducerea cazurilor de deces prin progresarea tuberculozei.
7. Reducerea poverii tuberculozei printre persoanele care trăiesc cu HIV.
8. Micșorarea poverii HIV printre persoanele cu tuberculoză.

#### A.5. Data elaborării protocolului: septembrie 2017

#### A.6. Data revizuirii următoare: septembrie 2019

#### A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului:

#### Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat de:

Comisia de specialitate a MS in ftiziopneumologie	
Centru Național de Sănătate Publică	
Asociația medicilor de familie	
Agenția Medicamentului	
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	
Consiliul de Experți al Ministerului Sănătății	

#### A.8. Definițiile folosite în document

**Caz nou** - pacientul care nu a luat niciodată tratament cu medicamente antituberculoase în asociere pe o perioadă mai mare de o lună .

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

**Caz prezumtiv de tuberculoză cu RR/MDR** – pacienții pot fi înregistrați și pot începe tratamentul cu preparatele 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 bacteriologică.

**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 sângelui odată cu tusea (se referă, în general, la sângele roșu eliminat prin tuse forțată).

**Incidență** – numărul cazurilor noi de tuberculoză depistată într-o populație definită, în decurs de un an raportat la 100.000 de locuitori.

**Infecție HIV** - infecție cauzată de virusul imunodeficienței umane. Virusul este transmis prin contact sexual, prin intermediul sângelui și a componentelor din sânge, precum și transplacentar sau perinatal de la mamă la făt, cauzând 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 rând plămâni.

**Tuberculoza extrapulmonară** – caz de tuberculoză confirmat bacteriologic sau diagnosticat clinic cu leziuni în organe, cum ar fi: pleura, ganglionii limfatici, abdomenul, 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 localizări secundare.

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

**Tuberculoza 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 multidrogrezistentă** - rezistență la Isoniazidă și Rifampicină în combinație însoțită sau nu de rezistență la alte medicamente.

**Tuberculoza drogrezistentă 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 noficiați într-o perioadă de timp.

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

## A.9. Informația epidemiologică

Încă din anul 1993 tuberculoza a fost declarată de către Organizația Mondială a Sănătății o urgență de sănătate publică.

Republica Moldova este regăsită în rândul celor 18 țări care se confruntă cu o povară înaltă determinată de tuberculoză în lume și printre cele 27 de țări din Regiunea Europeană a OMS cu o povară înaltă de tuberculoză multi-drog-rezistentă.

Directivele orientate spre reducerea poverii prin tuberculoză în Republica Moldova sunt stabilite în cadrul Programului Național de Control al Tuberculozei (PNCT) pentru anii 2016 – 2020 (Hotărârea Guvernului nr.1160 din 20 octombrie 2016) elaborat în conformitate cu prevederile Legii ocrotirii sănătății nr. 411-XIII din 28 martie 1995, Legii nr. 10-XVI din 3 februarie 2009 privind supravegherea de stat a sănătății publice, Legii nr.153-XVI din 4 iulie 2008 cu privire la controlul și profilaxia tuberculozei, Legii nr.166 din 11 iulie 2012 pentru aprobarea Strategiei naționale de dezvoltare „Moldova 2020”, Legii nr. 112 din 2 iulie 2014 pentru ratificarea Acordului de Asociere între Republica Moldova, pe de o parte, și Uniunea Europeană și Comunitatea Europeană a Energiei Atomice și statele membre ale acestora, pe de altă parte, Hotărârii Guvernului nr.886 din 6 august 2007 cu privire la aprobarea Politicii Naționale de Sănătate, Hotărârii Guvernului nr. 1471 din 24 decembrie 2007 cu privire la aprobarea Strategiei de dezvoltare a sistemului de sănătate în perioada 2008-2017, Hotărârii Guvernului nr.1171 din 21 decembrie 2010 privind aprobarea Programului național de control al tuberculozei pentru anii 2011-2015, Hotărârii Guvernului nr. 1032 din 20 decembrie 2013 cu privire la aprobarea Strategiei naționale de sănătate publică pentru anii 2014-2020, Strategiei Organizației Mondiale a Sănătății „End TB” pentru anii 2015-2035, precum și cu prevederile altor documente naționale și internaționale în domeniu.

În Republica Moldova, MSMPS RM deține responsabilitatea primordială pentru controlul tuberculozei în țară. Acesta își exercită atribuția în cauză prin intermediul unității centrale a PNCT – Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, implicând Ministerul Justiției și alte entități guvernamentale, în colaborare cu organizațiile neguvernamentale și partenerii săi internaționali în aspect de activități de planificare, implementare, monitorizare și evaluare. Intervențiile pentru controlul tuberculozei sunt prestate prin intermediul unei rețele de instituții specializate și servicii ale asistenței medicale primare.

Cu toate eforturile întreprinse de către Republica Moldova în cadrul realizărilor Programelor naționale de control al tuberculozei, această patologie continuă să fie o problemă majoră în cadrul sănătății publice. Fenomenul dat s-ar putea explica printr-o legătură strânsă cu condițiile economice, sociale și rezultatele programelor de control ale tuberculozei care au favorizat susceptibilitatea maladiei.

**Incidența globală** a tuberculozei în anul 2016 inclusiv Transnistria a constituit 88,6 la 100.000 populație sau 3572 cazuri în cifre absolute (2015 - 89,4 și respectiv 3606), ceea ce este cu 0,9% mai puțin decât în anul 2015, cu tendința spre stabilizarea situației epidemiologice a tuberculozei în republică. Tradițional, în unele teritorii ale republicii, se înregistrează valori înalte a indicatorilor epidemiologici și o structură nefavorabilă a formelor clinice de tuberculoză, atât în prezent, cât și în anii precedente (sursă naturală de infecție): Slobozia 164,7; Grigoriopol 151;

Râbnița 136,9; Criuleni 135,9; Dubasari (SN) 125,2; Tiraspol 124,3; Dnestrovsc 123,4; Rezina 120,5.

### **Incidența cazurilor noi de tuberculoză**

Se remarcă trend descrescător de **cazuri noi** cu 0,5%. Din numărul bolnavilor înregistrați, cazuri noi în anul 2016 - 2846 (2015 - 2860) cu o incidență de 70,6 la 100.000 populație (2015 – 70,9). În teritoriile: Grigoriopol 139,8; Slobozia 130,1; Dubasari (SN) 115,5; Dnestrovsc 113,2; Criuleni 114,1.

Este în scăderea **incidența tuberculozei la copii** cu 7,3%. În anul 2016 au fost înregistrate 139 cazuri de îmbolnăvire la copii față de 150 în anul 2015, cu incidența respectiv 17,4 și 18,8 la 100 mii populație.

În teritoriile: Leova 6 copii - 53,2; Dondușeni 3 copii – 38,2; Glodeni 4 copii – 32,4; Criuleni 5 copii – 30,4.

**Rata succesului** a pacienților cu tuberculoză cazuri noi pulmonare pozitive în anul 2015 cu tuberculoza sesibilă, care au început tratamentul în conformitate cu recomandările OMS, integral în Republica Moldova alcătuiește 81 % (anul 2014 – 79,4%)

**Rata de abandon** în anul 2014 - 5,8%.

**Rata de eșec** în anul 2014 - 3,2%.

**TB MDR** Printre pacienții cu tuberculoză multi-drogrezistentă **rata succesului** în anul 2014 alcătuiește 49,7% (anul 2013 – 57,2%)

**Rata de abandon** în anul 2014 - 20,3%, în anul 2013 - 20,5%.

**Rata de eșec** în anul 2014 - 15,4%, în anul 2013 - 9,8%.

Succesul tratamentului depinde nu numai de factorii clinici sau economici, dar și de problemele ce țin de prestatorii de servicii, cum ar fi managementul pacienților, calitatea și continuitatea monitorizării, cunoștințele pacienților despre tuberculoză și tratament

**Mortalitatea** în a.2016 - 373 și alcătuiește 9,3 la 100000 populație (a 2015 – 406- 10,0 la 100000 populație). Mortalitatea este în scădere cu 8,1%.

În anul 2016 au fost diagnosticați postmortem 65 cu 10,2% mai mult în comparație cu anul 2015 (59).

Cauzele poverii înalte prin tuberculoză sunt: nivelul scăzut de trai, alimentația nerațională a populației, alcoolismul, migrația, creșterea numărului persoanelor fără adăpost, ecologia deteriorată, factori nocivi la locul de trai.

## B. GENERALITĂȚI

### B.1. Nivelul de asistență medicală primară

Descriere (măsuri)	Motivele (repere)	Pașii (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
<b>1. Profilaxie</b>		
<p>1.1 Profilaxia nespecifică (de igienă personală și în societate)</p> <p>C.2.2. C.2.2.1. C.2.2.3. Anexele 6; 26; 27.</p>	<p>Prevenirea infectării cu MBT a copiilor sănătoase; Prevenirea evoluției spre boala TB a copiilor deja infectați cu MBT; Reducerea semnificativă a probabilității dezvoltării tuberculozei [7, 12, 21, 53, 54, 55]. A limita contactul persoanelor bolnave de TB activă (<i>indeosebi eliminarii de bacili</i>) cu copiii sănătoși, acasă și în instituțiile de învățământ</p>	<p><b>Obligatori:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Supravegherea copiilor care necesită vigilență sporită privind tuberculoza și, la necesitate, examinarea lor (casetă 2-4; caseta 15).</li> <li>• Supravegherea copiilor cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză și examinarea lor (casetă 2-4; caseta 15).</li> <li>• Identificarea tuturor contactilor cu direcționarea acestora pentru investigare în vederea excluderii TB.</li> <li>• Supravegherea contactilor cu bolnavul de TB (casetă 4).</li> <li>• Lucrul în focarele de tuberculoză (casetele 9-10; tabelul 4).</li> <li>• Colaborarea cu rețeaua lucrătorilor sociali pentru asigurarea cu servicii a păturilor vulnerabile.</li> <li>• Respectarea controlului infecției TB (casetele 11-12; Anexa 6).</li> </ul> <p><b>Se recomandă:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Împlicarea comunității și a autorităților publice locale în activități de informare a populației despre tuberculoză.</li> <li>• Promovarea alimentației raționale și a modului sănătos de viață, recomandări privind ameliorarea condițiilor de trai.</li> <li>• Consilierea privind: reducerea consumului abuziv de alcool, consumului de tutun și droguri.</li> <li>• Implicarea membrilor societății (membrii familiei, vecini, reprezentanți ai cultelor, lucrători sociali și ai primăriilor, ONG locale etc.) în măsurile de prevenire a TB.</li> <li>• Tratatamentul maladiilor cronice concomitente.</li> </ul>
<p>1.2 Profilaxia specifică</p> <p>C.2.2. C.2.2.2.1. C.2.2.2.2. Anexele 4; 5.</p>	<p>Vaccinarea BCG reduce riscul apariției TB sau dezvoltării formelor grave de TB și complicațiilor ei [4, 17, 36, 63].</p> <p>Protejează organismul împotriva transformării infecției în boală .</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vaccinarea profilactică - se efectuează conform prevederilor calendarului de vaccinare, începând cu ziua a doua după naștere (casetă 5; tabelul 1).</li> <li>• Profilaxia medicamentoasă (casetele 6-8; tabelele 2; 3).</li> </ul>
<b>2. Depistare</b>		

<p>2.1. Depistarea activă (screening-ul sistematic)</p> <p><i>C.1.1.</i> <i>C.1.2.</i> <i>C.1.3.</i> <i>C.2.3.</i> <i>C.2.4.</i> <i>Anexele 1-3.</i></p>	<p>Permite depistarea precoce [6, 16, 28, 49, 53, 54].</p>	<p><b>Obligator:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Formarea grupelor la copii și adolescenți care necesită vigilență sporită privind tuberculoza;</li> <li>• Copiii care necesită vigilență sporită privind tuberculoza vor fi supuși, anual, evaluărilor clinice privind prezența simptomelor sugestive pentru tuberculoză (caseta 15);</li> <li>• Formarea grupelor cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză (caseta 15; tabelul 19);</li> <li>• Examinarea copiilor și adolescenților din grupele cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză (casetele 16-17; tabelul 6);</li> <li>• Anamneza (caseta 19);</li> <li>• Examenul obiectiv (caseta 20);</li> <li>• IDR la copiii și adolescenții din grupurile cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză (tabelele 6-7).</li> <li>• Examenul radiologic OCT și/sau a altor organe și sisteme (tabelul 10).</li> <li>• Referirea pentru consultație la medicul specialist FP.</li> </ul> <p><b>Se recomandă:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Implicarea în activități de depistare a tuberculozei a comunității (lucrători sociali, autoritatea publică locală, etc.).</li> </ul>
<p>2.2. Depistarea pasivă (screening-ul simptomaticeilor)</p> <p><i>C.1.1.</i> <i>C.1.2.</i> <i>C.2.3.</i> <i>C.2.4.</i> <i>Anexa 3.</i></p>	<p>Examinarea copiilor și adolescenților suspecți la TB contribuie la depistarea precoce și la reducerea numărului de cazuri cu forme extinse.</p>	<p><b>Obligator:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificarea copiilor și adolescenților simptomatici în momentul adresării la lucrătorul medical;</li> <li>• Depistarea copiilor și adolescenților suspecți la TB din rândul simptomaticeilor;</li> <li>• Anamneza (caseta 19);</li> <li>• Examenul obiectiv (caseta 20);</li> <li>• Examinarea paraclinică (tabelul 10);</li> <li>• Hemoleucograma;</li> <li>• Examenul radiologic OCT (tabelele 10-11);</li> <li>• Consilierea și testarea la marcherii HIV (Anexa 3);</li> <li>• Examenul materialului biologic la MBT;</li> <li>• Referirea pentru consultație la medicul specialist FP;</li> <li>• Respectarea controlului infecției TB.</li> </ul>
<p><b>3. Tratament</b></p>		
<p>3.1. Tratamentul antituberculos medicamentos</p> <p><i>C.2.5</i> <i>C.3</i> <i>Anexele 11-12; 19.</i></p>	<p>Tratamentul antituberculos medicamentos se indică cu scopul de a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• preveni transmiterea TB altor persoane;</li> <li>• vindeca pacientul cu restabilirea calității vieții;</li> <li>• preveni dezvoltarea și răspîndirea rezistenței medicamentoase;</li> <li>• preveni complicațiile;</li> <li>• preveni decesele cauzate de progresarea tuberculozei;</li> <li>• preveni dezvoltarea</li> </ul>	<p><b>Obligator:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Respectarea schemei și a regimului de tratament indicat de către FP (caseta 24-27, 29-30; tabelele 15-16);</li> <li>• Supravegherea tratamentului antituberculos (caseta 32);</li> <li>• Administrarea tratamentului antituberculos sub observare directă, cu respectarea strictă a indicațiilor FP-ului.</li> <li>• Completarea formularului cu indicarea zilnică a medicamentelor administrate (caseta 72).</li> <li>• Depistarea, monitorizarea reacțiilor adverse și raportarea acestora către secția de „Autorizare medicamente, evaluare clinică și farmacovigilență”</li> </ul>

	<p>recidivelor.</p>	<p>AMDM și FP-ului (caseta 31);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Depistarea și raportarea FP-ului a cazurilor de întrerupere a tratamentului și consilierea pacientului în vederea reîntoarcerii imediate în tratament;</li> <li>• Respectarea controlului infecției TB;</li> <li>• Completarea documentației medicale (caseta 71).</li> </ul> <p><b>Se recomandă:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratament patogenetic și simptomatic.</li> </ul>
<p>3.2.Tratamentul nemedicamentos <b>C.2.3.6.2</b></p>	<p>Asigurarea aderenței și complianței la tratament.</p>	<p><b>Se recomandă:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Excluderea sau reducerea intensității factorilor de risc;</li> <li>• Consilierea și instruirea pacientului TB prin programe educaționale (casetele 66-68);</li> <li>• Motivarea pacientului cu TB (acordarea stimulentei, suport social etc.), (casetele 69-70).</li> <li>• Consilierea psihologică (caseta 69);</li> <li>• Implicarea comunității (lucrători sociali, autoritatea publică locală, etc.) în scopul asigurării aderenței la tratament (casetele 68-70).</li> </ul>

<b>B.2. Nivelul de asistență medicală specializată de ambulator (ftiziopneumolog)</b>		
<b>Descriere</b>	<b>Motivele</b>	<b>Pașii</b>
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>1. Diagnostic</b>		
1.1. Confirmarea diagnosticului de TB  <i>C. 1.1.</i> <i>C. 1.2.</i> <i>C. 2.4.</i> <i>Anexa 24.</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consultația ftiziopneumologului este indicată pentru stabilirea (confirmarea) diagnosticului.</li> <li>• Diagnosticul de tuberculoză este confirmat de către medicul specialist ftiziopneumolog.</li> </ul>	<b>Obligator:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza (caseta 19).</li> <li>• Examenul fizic (caseta 20).</li> <li>• Examenul paraclinic (tabelul 10).</li> <li>• Examenul radiologic (tabelele 10-11).</li> <li>• Examenul microbiologic al sputei sau/și altor materiale patologice (urina, lichidul pleural) cu aprecierea TSM.</li> <li>• Consilierea și testarea la marcherii HIV (tabelul 10).</li> <li>• Respectarea controlului infecției TB.</li> <li>• Completarea documentației medicale (caseta 72).</li> </ul> <b>Se recomandă:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Investigarea coprologică și serologică la helmintiaze;</li> <li>• FBSD;</li> <li>• HRCT;</li> <li>• Ultrasonografia;</li> <li>• Rezonanța magnetică;</li> <li>• Examinarea histologică.</li> </ul>
<b>2. Tratament</b>		
2.1. Tratamentul antituberculos medicamentos  <i>C.2.5.</i> <i>Anexa II.</i>	Tratamentul anti-TB medicamentos se indică cu scopul de a: <ul style="list-style-type: none"> <li>• preveni transmiterea tuberculozei altor persoane;</li> <li>• vindeca pacientul cu restabilirea calității vieții;</li> <li>• preveni dezvoltarea și răspândirea rezistenței medicamentoase;</li> <li>• preveni complicațiile;</li> <li>• preveni decesele cauzate de TB;</li> <li>• preveni dezvoltarea recidivelor.</li> </ul>	<b>Obligator:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Determinarea nivelului de acordare a asistenței medicale în baza criteriilor de spitalizare (tabelul 16);</li> <li>• Precrierea schemei și a regimului de tratament pentru tuberculoză (caseta 27-30; tabelele 15-16);</li> <li>• Supravegherea tratamentului antituberculos (caseta 32);</li> <li>• Administrarea tratamentului antituberculos sub observare directă;</li> <li>• Monitorizarea administrării medicamentelor în conformitate cu regimul de tratament indicat (tabelul 17);</li> <li>• Monitorizarea clinică, microbiologică și radiologică a tratamentului (tabelele 17-18);</li> <li>• Depistarea, monitorizarea reacțiilor adverse și raportarea acestora către secția de „Autorizare medicamente, evaluare clinică și farmacovigilență” AMDM și a serviciului FP;</li> <li>• Ajustarea tratamentului ambulator efectuat la supravegherea MF;</li> <li>• Analiza biochimică a sângelui;</li> <li>• Consultul medicului infecționist în cazuri de co infecție TB/HIV;</li> <li>• Completarea documentației medicale (caseta 72).</li> </ul>

<p>2.2.Tratamentul nemedicamentos</p> <p><i>Anexa 26-27.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Asigurarea aderenței și complianței la tratament.</li> </ul>	<p><b>Obligator:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Elaborarea și implementarea mecanismelor de conlucrare cu AMP.</li> </ul> <p><b>Se recomandă:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Excluderea sau reducerea intensității factorilor de risc;</li> <li>Consilierea și instruirea pacientului TB prin programe educaționale (casetă 2, 11, 12);</li> <li>Motivarea pacientului cu TB (acordarea stimulentelelor, suport social, etc.);</li> <li>Consilierea psihologică;</li> <li>Implicarea comunității (lucrători sociali, autoritatea publică locală, etc.) în scopul asigurării aderenței la tratament.</li> </ul>
--	---	--

<b>B.3. Nivelul de asistență medicală spitalicească</b>		
Descriere	Motivele	Pașii
I	II	III
<p><b>1. Spitalizare</b></p> <p><i>C.2.4.5.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Acordarea asistenței medicale specializate calificate în condiții de staționar.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Internarea în condiții de staționar în baza criteriilor de spitalizare (tabelul 16).</li> <li>Reevaluarea referirii către instituția specializată FP pentru spitalizare.</li> <li>Completerea documentației medicale (casetă 72).</li> </ul>
<b>2. Diagnostic</b>		
<p>2.1.Confirmarea diagnosticului de TB</p> <p><i>C. 1.1.</i> <i>C. 1.2.</i> <i>C. 2.4.</i> <i>C.3.</i> <i>Anexa 24.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnosticul de tuberculoză este confirmat de către medicul specialist FP [2, 11, 18, 23, 24, 37, 42, 47, 48, 50, 56]:</li> <li>Determinarea gradului de severitate, formei clinice, faza procesului tuberculozei etc.</li> <li>Relevarea maladiilor asociate și/sau co-infecțiilor.</li> </ul>	<p><b>Obligator:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza (casetă 19);</li> <li>Examenul clinic (casetă 20);</li> <li>Examenul radiologic (tabelele 10-11);</li> <li>Examenul paraclinic (tabelul 10);</li> <li>Examenul sputei sau/și altor materiale patologice (urina, lichidul pleural, lichidul cefalorahidian) la MBT;</li> <li>Aprecierea TSM;</li> <li>Analiza biochimică a sângelui;</li> <li>Consultul medicului infecționist în cazuri de co-infecție TB/HIV;</li> <li>Consilierea și testarea la marcherii HIV (anexa 3);</li> <li>Respectarea controlului infecției TB;</li> <li>Completerea documentației medicale (casetă 72).</li> </ul> <p><b>Se recomandă:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>FBSD.</li> <li>HRCT.</li> <li>Examinarea histologică.</li> </ul>
<b>2. Tratament</b>		
<p>3.1.Tratamentul medicamentos</p> <p><i>C.2.5.</i></p>	<p>Tratamentul anti-TB medicamentos se indică cu scop de a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>preveni transmiterea TB</li> </ul>	<p><b>Obligator:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Prescrierea schemei și a regimului de tratament pentru tuberculoză;</li> <li>Supravegherea tratamentului antituberculos;</li> <li>Administrarea tratamentului antituberculos sub</li> </ul>

<i>Anexele 7-20, 22-23.</i>	<p>altor persoane;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• vindeca pacientul cu restabilirea calității vieții;</li> <li>• preveni dezvoltarea și răspândirea rezistenței medicamentoase;</li> <li>• preveni complicațiile;</li> <li>• preveni decesele cauzate de progresarea tuberculozei;</li> <li>• preveni dezvoltarea recidivelor.</li> </ul>	<p>observare directă;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorizarea administrării medicamentelor în conformitate cu regimul de tratament indicat (tabelele 15-16, 20-21, 26, 29-30; casetele 31, 39, 44);</li> <li>• Monitorizarea clinică, microbiologică și radiologică a tratamentului (tabelele 18, 21, 26);</li> <li>• Depistarea, monitorizarea reacțiilor adverse și raportarea acestora către secția de „Autorizare medicamente, evaluare clinică și farmacovigilență” AMDM și a serviciului FP (casetă 31; tabelele 22-23);</li> <li>• Evaluarea zilnică a dinamicii semnelor și simptomelor tuberculozei, masei corporale;</li> <li>• Analiza biochimică a sângelui;</li> <li>• În cazul stabilirii rezistenței la preparatele anti-TB, cazul va fi evaluat cu ajustarea schemei de tratament conform spectrului de rezistență (anexele 18, 22);</li> <li>• Respectarea controlului infecției TB;</li> <li>• Completarea documentației medicale (casetă 72).</li> </ul> <p><b>Se recomandă:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preparate hepatoprotectoare;</li> <li>• Vitaminoterapie;</li> <li>• Tratamentul reacțiilor adverse.</li> </ul>
2.2.Tratamentul nemedicamentos	Asigurarea aderenței și a complianței la tratament	<p><b>Se recomandă:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consilierea și instruirea pacientului TB prin programe educaționale (casetă 67-69);</li> <li>• Consilierea psihologică.</li> </ul>
<b>Externarea</b>  <i>C.2.4.5.</i>	Continuarea tratamentului antituberculos în condiții de ambulator [9, 20, 23, 25, 34, 50].	<p><b>Obligator:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Determinarea necesității externării în baza criteriilor de externare (tabelul 16);</li> <li>• Efectuarea examenului clinic și paraclinic;</li> <li>• Examen radiologic OCT sau/și altor organe și sisteme (în cazul TB EP), (tabelul 17; caseta 31);</li> <li>• Analiza sputei și/sau altor materiale patologice la MBT (tabelul 18);</li> <li>• Examen paraclinic.</li> <li>• Analiza biochimică a sângelui;</li> <li>• Îndeplinirea extrasului cu indicarea: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ diagnosticul precizat desfășurat;</li> <li>✓ rezultatele investigațiilor efectuate;</li> <li>✓ recomandări explicite pentru pacient;</li> <li>✓ recomandări pentru medicul ftiziopneumolog.</li> </ul> </li> <li>• Informarea pacientului despre rezultatele investigațiilor efectuate, importanța și volumul tratamentului ulterior.</li> </ul>



## C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

### C.1.1. Algoritmul de diagnostic al TB

**Factori de risc [5, 8, 10, 17, 19, 21, 22, 23, 31, 37, 43, 53, 68, 70]**

**Factorii de risc TB se împart în două categorii mari:**

- ✓ factorii de risc crescut de infectare cu MBT;
- ✓ factorii de risc crescut de progresare a infecției tuberculoase latente spre boala TB.



**Factorii de risc crescut de infectare cu MBT includ:**

- ✓ Contacte intradomiciliare și apropiate cunoscute cu o persoană cu TB activă;
- ✓ Persoanele aflate în instituțiile cu risc sporit de infectare cu TB, cum ar fi spitalele specializate TB, aziluri, centre de găzduire temporară, adăposturi de noapte pentru persoane fără de locuință, facilități corecționale, sau facilități rezidențiale pentru pacienții cu infecția HIV/SIDA.

**Factorii de risc crescut de progresare a infecției tuberculoase latente spre boala TB:**

- ✓ Infecția HIV;
- ✓ Vârsta până la 5 ani;
- ✓ Infectarea recentă cu *M. tuberculosis* (în ultimii 2 ani);
- ✓ Antecedente de TB activă netratată sau tratată necorespunzător, inclusiv, modificări fibroase pe radiografia toracică coerente cu boala TB anterioară;
- ✓ Tratamentul cu medicamente imunosupresoare, cum ar fi: inhibitori ai factorului de necroză tumorală alfa (TNF- $\alpha$ ), corticosteroizi sistemici echivalenți cu/mai mare de 15 mg de prednisolon pe zi sau terapia medicamentoasă imunosupresivă după efectuarea transplantului de organe;
- ✓ Maladiile care duc la imunosupresia organismului;
- ✓ Masa corporală mai mică de 90% din masa corporală ideală;
- ✓ Abuz de alcool și/sau utilizarea drogurilor;
- ✓ Factorii sociali.



#### INDICATORI CLINICI

##### TB P

- ✓ tusea cel puțin 2-3 săptămâni;
- ✓ dispneea progresivă;
- ✓ expectorația sputei;
- ✓ hemoptizie, hemoragie pulmonară;
- ✓ inapetență;
- ✓ transpirații nocturne;
- ✓ febră;
- ✓ scădere ponderală.

##### TB EP

- ✓ scădere ponderală;
- ✓ febră;
- ✓ transpirații nocturne;
- ✓ alte simptome depind de organul afectat.

**În cazul suspjecției TB EP pacientul necesită consultul medicului specialist respectiv.**





### Criteriile diagnostice și investigații

- ✓ examenul obiectiv;
- ✓ hemoleucograma;
- ✓ consilierea și testarea la markerii HIV;
- ✓ în cazul suspecției TB P: examenul sputei la MBT (XpertMTB/RIF, microscopia; metoda culturală);
- ✓ examen radiologic OCT sau/și altor organe (în cazul TB EP);
- ✓ în cazul statutului HIV pozitiv anterior cunoscut - metode rapide de diagnostic a TB.

### Investigații clinice suplimentare:

#### Tuberculoza pulmonară:

- ✓ FBSD;
- ✓ IDR la copii 0-18 ani;
- ✓ HRCT OCT.

#### Tuberculoza extrapulmonară:

- ✓ USG: OA, rinichilor, OBM;
- ✓ Investigația lichidelor biologice: lichidul cefalorahidian, lichidul pleural. În cazul suspecției meningitei, pleureziei TB prin metode molecular genetice;
- ✓ HRCT organelor interne, coloanei vertebrale, articulațiilor (în cazul TB EP).
- ✓ Ultrasonografia, rezonanța magnetică.



### Diagnostic diferențial:

#### I. În TB P - cu:

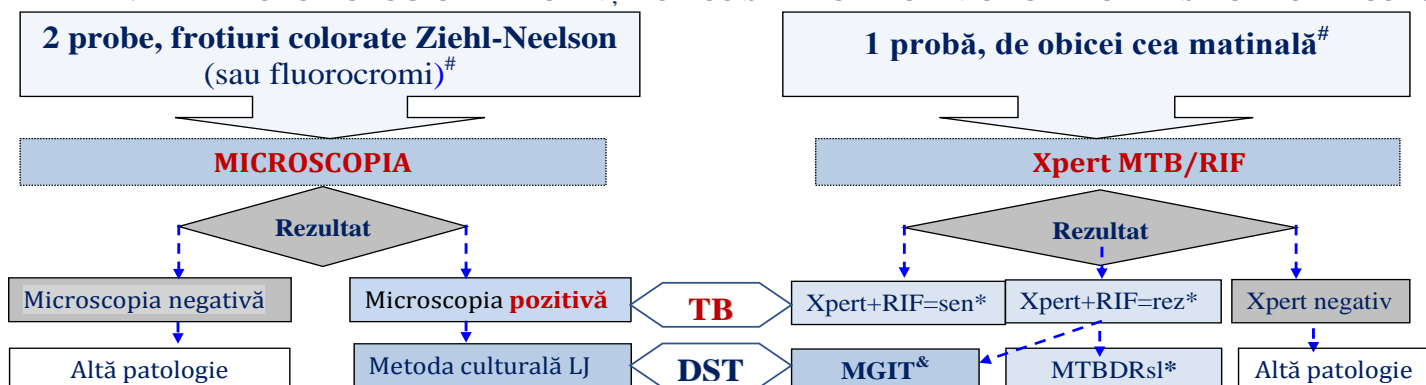
- ✓ pneumonie;
- ✓ cancer pulmonar;
- ✓ maladii pulmonare supurative (abces pulmonar, gangrena pulmonară);
- ✓ boala bronșiectatică; procese pulmonare diseminate; pneumopatiile interstițiale difuze.

#### II. În cazul suspecției TB EP – cu:

- ✓ pleurezie nespecifică;
- ✓ maladii nespecifice ale sistemului locomotor;
- ✓ maladii nespecifice ale tractului digestiv;
- ✓ maladii nespecifice ale sistemului genito-urinar;
- ✓ maladii nespecifice ale țesutului cutanat;
- ✓ maladii nespecifice ale ochilor.

## C.1.2. Algoritmul examinării microbiologice cu scop de diagnostic al pacienților cu simptome clinice caracteristice tuberculozei

### EXAMINAREA MICROBIOLOGICĂ A PACIENȚILOR CU SIMPTOME CLINICE CARACTERISTICE TUBERCULOZEI



\*În cazurile când rezultatul Xpert+,RIF=REZ necesită argumente suplimentare pentru a stabili MDRTB, se va efectua adăugător MTBDR<sub>plus</sub> (Hain) din sputa, pentru a confirma Rez la INH.  
 Rezultatele Xpert+,RIF=Sens se vor testa adăugător prin Hain și/sau MGIT pentru testarea rezistenței către INH (doar în cazurile dubioase: contact MDR, proces avansat etc)  
 #De obicei se recoltează sputa, dar și alte probe patologice pot fi examinate.  
 &Se vor examina pacienții cu risc sporit de MDR TB.

- În cazul volumului mare de probe (6-8 pe zi), prioritate se va da pacienților cu risc sporit de MDR TB.**
- Persoanele cu simptome TB, care au fost în contact cu pacienți TB MDR;
  - Copii cu simptome TB, în special din contact TB MDR;
  - Pacienții HIV pozitivi, cu simptome sugestive pentru TB prezente;
  - Deținuții din penitenciarele cu un grad înalt de infectare cu TB MDR;
  - Grupuri vulnerabile pentru TB: persoane fără adăpost, utilizatori de droguri;
  - Grupele de risc sporit, la care sunt prezente simptome sugestive TB-lucrători medicali sau persoane care îngrijesc bolnavi cu TB MDR; cazuri de neoplasm, diabet zaharat, hepatita, hemodializa, tratamente imunosupresive etc;
  - Pacienți cu suspecție la recidivă a TB, dar cu rezultate negative la examinarea microscopică a sputei repetată;
  - Pacienții cu simptome clinice de TB extrapulmonară, în special meningită.

### **C.1.2. Algoritmul examinării microbiologice cu scop de diagnostic al pacienților cu simptome clinice caracteristice tuberculozei.**

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

**Persoanele cu simptome clinice și/sau radiologice caracteristice tuberculozei**, vor fi identificate de către structurile medico-sanitare primare din unitățile administrativ-teritoriale respective și vor fi direcționate către cabinetul de ftiziopneumologie din raionul/municipiul respectiv pentru un consult desfășurat final, cu indicarea investigațiilor clinice, paraclinice și de laborator respective. Pentru examinarea acestor pacienți se va indica **examenul microscopic și metoda molecular-genetică Xpert MTB/RIF**. Aceste investigații se vor efectua în Centrele Microscopice teritoriale sau departamentale.

Pentru confirmarea etiologică a cazului de tuberculoză, toți pacienții cazuri noi și recidive, înainte de inițierea tratamentului specific, vor colecta probe pentru izolarea MBT pe medii de cultură (LJ, MGIT) conform algoritmului. Probele vor fi transportate către Laboratoarele de Referință din zona de deservire.

De la toți pacienții cu simptome clinice caracteristice tuberculozei se va recolta **cel puțin 2 probe de spută** pentru examinare microbiologică cu scop de diagnostic.

Prin metoda microscopică se vor examina ambele probe, prin Xpert doar una, preferabil cea matinală.

În cazul unui rezultat pozitiv print-o metodă sau ambele – sa va stabili diagnosticul de TB<sup>1</sup>.

În cazul unui rezultat Xpert pozitiv, RIF=REZ – sa va stabili diagnosticul de TB MDR. În cazurile când rezultatul Xpert pozitiv, RIF=REZ necesită argumente suplimentare pentru a stabili TB MDR, se va efectua metoda culturala (MGIT) și moleculara (MTBDR<sub>plus</sub>) din sputa, pentru a confirma rezistența la INH.

Toate cazurile confirmate TB MDR se vor examina prin metoda MGIT și MTBDR<sub>sl</sub> cu testarea sensibilității la preparatele antituberculoase linia 2.

Pentru pacienții cu risc sporit de îmbolnăvire TB MDR, dar cu rezultatele Xpert pozitiv, RIF=Sensibil – se vor testa adăugător prin metoda moleculara Hain (MTBDR<sub>plus</sub>) și/sau MGIT pentru testarea rezistenței către INH (preferabil din aceeași proba).

Pentru pacienții simptomatici cu rezultate negative la ambele metode, care sunt cu risc sporit de îmbolnăvire TB MDR și la care simptomele clinice și/sau radiologice persistă, se va utiliza metoda culturală (MGIT).

## C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR

### C.2.1. Clasificarea tuberculozei

#### C.2.1.1 Clasificarea clinică a tuberculozei [1, 71]

<b>Tuberculoza pulmonară</b>	
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
<b>Tuberculoza extrapulmonară</b>	
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 a 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 a 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
<b>Sechele de tuberculoză</b>	
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 a articulațiilor
B 90.8	Sechele de tuberculoză ale altor organe precizate
B 90.9	Sechele de tuberculoză ale 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.	

#### C.2.1.2 Caracteristica procesului de tuberculoză

<b>Confirmat prin:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• metoda molecular-genetică (Xpert MTB/Rif, etc.)</li> <li>• microscopia sputei;</li> <li>• metoda culturală (însămânțare);</li> <li>• metoda histologică;</li> <li>• metoda clinico-radiologică.</li> </ul>
<b>Localizarea și extinderea:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• în plămâni: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ limitată (1, 2 segm.);</li> <li>✓ extinsă (3 și mai multe segm.).</li> </ul> </li> <li>• în alte organe în funcție de denumirea organului;</li> </ul>

<b>Faza:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• evolutivă (infiltrație, destrucție, diseminare);</li> <li>• regresivă (resorbție, indurație);</li> <li>• staționară (fără dinamică radiologică);</li> <li>• stabilizare.</li> </ul>
<b>Complicații:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemoptizie;</li> <li>• Pneumotorax spontan;</li> <li>• Insuficiența pulmonară;</li> <li>• Cord pulmonar;</li> <li>• Atelectazie;</li> <li>• Amiloidoza;</li> <li>• Insuficiența organelor afectate;</li> <li>• Fistule, etc.</li> </ul>

### C.2.1.3 Caracteristicile după tipul de înregistrare a cazului de tuberculoză

<b>Caz nou</b>	Pacientul care nu a luat niciodată tratament cu medicamente antituberculoase în asociere pe o perioadă mai mare de o lună.
<b>Recidivă</b>	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.
<b>Retratament după eșec</b>	Pacientul care reîncepe tratamentul antituberculos după ce a fost evaluat „eșec” la cel mai recent tratament.
<b>Retratament după ce a fost pierdut din supraveghere</b>	Pacientul care reîncepe tratamentul antituberculos după ce a fost evaluat „pierdut din supraveghere” la cel mai recent tratament.
<b>Altele</b>	Se vor include pacienții care au inițiat tratamentul peste hotare și au venit să-l continue în Republica Moldova (documentat).

### C.2.1.4 Definirea cazului de TB în funcție de depistare

<b>I. Cazurile de TB pulmonară</b>	
<b>Caz de tuberculoză depistat precoce</b>	Caz TB cu forma clinică: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Complex tuberculos primar fără complicații;</li> <li>✓ Tuberculoză nodulară fără complicații și fără distrucție;</li> <li>✓ Tuberculoză infiltrativă fără complicații și fără distrucție.</li> </ul>
<b>Caz de TB depistat întârziat</b>	Caz TB cu forma clinică: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Complex tuberculos primar cu complicații (desiminare, meningită, pleurezie, caverna primară, pneumonie cazeoasă);</li> <li>✓ Tuberculoză nodulară, infiltrativă, diseminată, cu prezența distrucției pulmonare.</li> </ul>
<b>Caz de TB depistat tardiv</b>	Caz TB cu forma clinică: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Tuberculoză fibrocavitară;</li> <li>✓ Tuberculoză diseminată cu caverne constituite;</li> <li>✓ Forme de tuberculoză cu evoluție acută (pneumonia cazeoasă, tuberculoza miliară, meningita).</li> </ul>
<b>Caz de TB depistat post-mortem</b>	Bolnavii decedați de TB, cu diagnosticul de TB stabilit post-mortem.

### **II. Cazurile de tuberculoză extrapulmonară**

<b>Caz de TB depistat precoce</b>	Caz TB cu forma clinică: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ TB ganglionilor limfatici intratoracici fără complicații;</li> <li>✓ Pleurezie tuberculoasă;</li> <li>✓ Cazuri TB fără modificări exprimate funcționale sau morfologice ale organului afectat.</li> </ul>
<b>Caz de TB depistat întârziat</b>	Caz TB cu forma clinică: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ TB ganglionilor limfatici intratoracici cu complicații (desiminare, meningită, pleurezie, caverna ganglionară, atelectazie);</li> <li>✓ Pleurezie TB închistată;</li> <li>✓ Cazuri TB cu modificări funcționale sau/și morfologice exprimate ale organului afectat.</li> </ul>
<b>Caz de TB cu depistat tardiv</b>	Caz TB cu forma clinică: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Empiem pleural TB;</li> <li>✓ Cazuri TB cu modificări morfologice severe, ireversibile, ale organului afectat.</li> </ul>
<b>Caz de TB depistat post-mortem</b>	Bolnavii decedați de TB, cu diagnosticul de TB stabilit post-mortem.

### C.2.1.5 Caracteristicile după tipul de rezistență la medicamentele antituberculoase

<b>Caz TB cu monorezistență</b>	Cazul cu tuberculoză care drept urmare a TSM are rezistență la un singur medicament antituberculos de linia I.
<b>Caz de TB cu polirezistență</b>	Cazul cu tuberculoză care drept urmare a TSM are rezistență la două sau la mai multe medicamente antituberculoase de linia I (cu excepția Isoniazidei și Rifampicinei în combinație).
<b>Caz de TB cu multidrogrezistență (MDR TB)</b>	Cazul cu tuberculoză care urmare a TSM are rezistență la Isoniazidă și Rifampicină în combinație cu sau fără rezistență la alte medicamente.
<b>Caz de TB cu rezistență extinsă (XDR TB)</b>	Cazul cu MDR TB care drept 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).
<b>Caz de TB cu rezistență la Rifampicină (RR)</b>	Cazul cu tuberculoză care are rezistență la Rifampicină determinată prin metodele fenotipice sau genotipice cu /sau fără rezistență la alte medicamente antituberculoase.

### C.2.1.6 Caracteristicile după tipul de înregistrare a cazului care inițiază tratamentul pentru MDR TB

<b>Caz nou</b>	Pacientul care nu a luat niciodată tratament cu medicamente antituberculoase în asociere pe o perioadă mai mare de o lună.
<b>Recidivă</b>	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.
<b>Retratament după eșec din caz nou</b>	Pacientul care reîncepe tratamentul antituberculos după ce a fost evaluat „eșec” la primul tratament cu medicamente

	antituberculoase de linia întâi.
<b>Retratament după eșec din retratament</b>	Pacientul care reîncepe tratamentul antituberculos după ce a fost evaluat "eșec" pentru cel mai recent retratament.
<b>Retratament după ce a fost pierdut din supraveghere</b>	Pacientul care reîncepe tratamentul antituberculos după ce a fost evaluat „pierdut din supraveghere” la cel mai recent tratament
<b>Altele</b>	Se vor include pacienții care au inițiat tratamentul peste hotare și au venit să-l continue în Republica Moldova (documentat).

## C.2.2. Profilaxia tuberculozei

### Caseta 1. *Directiile profilaxiei TB* [7, 8, 9, 21, 24, 30, 41, 42, 45, 48, 50, 53, 56, 62, 65, 68, 70]:

- Măsurile de prevenire și de combatere a TB se aplică în complex, pentru întreruperea lanțului transmiterii infecției de la bolnavii cu forme contagioase de TB, la 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 cu ziua a doua de la naștere.
- Pentru persoanele care au contactat infecția și care prezintă un risc crescut de îmbolnăvire prin 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 pe câteva căi, care nu se exclud, ci sunt complementare: profilaxia nespecifică (de igienă personală și în societate), profilaxia specifică (vaccinarea și profilaxia medicamentoasă).

### C.2.2.1 Profilaxia nespecifică

#### C.2.2.1.1 Măsuri profilactice în societate

##### Caseta 2. *Principiile măsurilor la TB în societate* [8, 19, 47, 57]:

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

#### C.2.2.1.2. Măsuri de igienă personală

##### Caseta 3. *Obiectivele măsurilor de igienă personală la TB* [8, 19, 47, 57, 65] sunt:

- A preveni infectarea cu MBT a persoanelor sănătoase;
- A preveni evoluția spre boala 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.

##### Caseta 4. *Tactica referitoare la contactii cu pacienții de TB.*

**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 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).

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

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

**Contactul poate fi:**

**Contact intradomiciliar** - 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** - o persoană care nu este de la domiciliu, dar care a partajat cu cazul index un spațiu închis, cum ar fi un loc de adunare socială, locul de muncă, sau facilitate, pentru perioade îndelungate în timpul zilei în ultimele 3 luni anterioare inițierii tratamentului episodului curent.

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

<i>Identificarea și prioritizarea</i>	<i>Evaluarea clinică</i>
<p>Este un proces sistematic de identificare a contactilor cu risc major de progresare a infecției tuberculoase latente spre boala TB; Include:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ interviu cu cazul index pentru a obține numele și vârsta persoanelor contacte;</li> <li>✓ evaluarea riscului contactilor de a avea (prezența simptomelor sugestive pentru TB) sau a dezvolta TB.</li> <li>✓ Bolnavul TB - cazul index trebuie interviuat, cât mai curând posibil, după stabilirea diagnosticului (în decurs de 1 săptămână).</li> </ul>	<p>Scopul evaluării clinice este de a diagnostica sau de a exclude TB și, în unele situații, pentru a identifica și, eventual, a trata infecția tuberculoasă latentă.</p> <p>Examinarea clinică a persoanelor care au contactat cu pacienți TB:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Istoricul complet al persoanei;</li> <li>✓ Examenul clinic;</li> <li>✓ IDR la copii;</li> <li>✓ Examenul radiologic OCT;</li> <li>✓ Persoanele identificate cu simptome sugestive pentru TB sunt supuse examinărilor microbiologice (microscopia sputei la BAAR, Xpert MTB/RIF, cultura).</li> <li>✓ Atunci când cazul index este o persoană care trăiește cu HIV toți contactii intradomiciliari sau apropiați trebuie să fie consiliați și testați la marcherii HIV.</li> <li>✓ Contactii care au simptome sugestive pentru TB activă trebuie să fie consiliați și testați la HIV, ca parte a evaluării lor clinice.</li> </ul>

**NOTĂ:**

- ✓ În localitățile cu prevalență înaltă HIV toți contacții 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 pentru infecția tuberculoasă latentă.
- ✓ Copiilor contacți cu bolnavii TB la care după o evaluare clinică adecvată, s-a exclus TB activă li se prescrie profilaxie medicamentoasă.

**Confidențialitatea și consimțământul**

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

**Determinarea perioadei infecțioase:**

- ✓ 3 luni anterioare inițierii tratamentului;
- ✓ în cazuri grave mai mult de 1 an.

**Perioada infecțioasă este considerată închisă după următoarele criterii:**

- ✓ tratament eficient (demonstrat prin rezultatele microscopiei directe) mai mult de 2 săptămâni;
- ✓ diminuarea simptomelor;
- ✓ răspuns microbiologic.

**Persoanele contacte cu prioritate pentru examinare**

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

- ✓ Copiii și adolescenții cu simptome sugestive de TB;
- ✓ Copiii mai mici de 5 ani;
- ✓ Copiii și adolescenții cu afecțiuni cunoscute sau suspectate imunodeficitare (în special, cei care trăiesc cu HIV);
- ✓ Copiii și adolescenții din contact cu cazuri index cu TB MDR sau TB XDR (confirmată sau suspectată).

**Factorii de risc major de infectare cu *M. tuberculosis*.**

**Factorii de risc major de progresare a infecției tuberculoase latente spre boala TB.**

**Vezi factorii de risc mai sus.**

**C.2.2.2. Profilaxia specifică****C.2.2.2.1. Vaccinarea BCG**

**Caseta 5. Evaluarea caracteristicilor generale ale profilaxiei specifice a tuberculozei prin vaccinarea BCG.** [7, 10, 24, 41, 45, 50]

**Generalități:**

Metoda prin imunizarea specifică protejează împotriva transformării infecției în boală.

Imunitatea vaccinală:

- ✓ previne diseminarea hematogenă (bacilemia);
- ✓ previne metastazele postprimare;
- ✓ crește rezistența la suprainfecția ulterioară exogenă.

**Indicații:**

- ✓ Obligatoriu toți nou-născuții, începând din a doua zi de la naștere.
- ✓ În caz că 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 vârsta de 2 luni, fără testare tuberculinică; după 2 luni de viață– cu

<p>testare tuberculinică, fiind vaccinați BCG cei cu rezultatul probei tuberculice negative (papulă până la 4 mm inclusiv) în lipsa altor contraindicații medicale.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Imunizarea BCG poate fi efectuată concomitent/în aceeași zi cu oricare din vaccinurile indicate pentru imunizarea copiilor.</li> <li>✓ Doza de vaccin pentru copii cu vârsta de până la 12 luni este de 0,05 ml. O doză de vaccin este obligatorie și se va aplica copilului până la vârsta de 7 ani.</li> <li>✓ Recuperarea celor nevaccinați din diferite motive (născuți în străinătate, contraindicații ale vaccinării la naștere) se poate realiza până la vârsta de 7 ani. La copii ce au vârsta de peste 2 luni, recuperarea în vederea vaccinării BCG va fi efectuată numai după avizul medicului ftiziopneumolog și după testarea tuberculinică prealabilă.</li> <li>✓ Supravegherea dinamicii procesului post-vaccinal (locul introducerii vaccinului BCG și ganglionii limfatici axilari) se efectuează la 1, 3, 6 și 12 luni, din ziua vaccinării cu înregistrarea rezultatelor în fișa de ambulator a copilului.</li> </ul> <p><b>NOTĂ:</b> Nou-născuții și copii HIV infectați și cu semne clinice HIV/SIDA, precum și cu semne clinice de tuberculoză congenitală nu se vaccinează cu vaccin BCG. Copiii născuți din mame HIV pozitive, decizia privind vaccinarea BCG li se va lua în funcție de rezultatele testării la infecția HIV (anticorpi și antigeni) după vârsta de 6 săptămâni.</p>
<p><b>Criteriile de apreciere a eficacității vaccinării sunt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ CPV – 4 – 8 mm .</li> <li>✓ Copiii cu CPV mai mică de 4 mm fac parte din grupul de risc!</li> <li>✓ Răspunsul pozitiv la testarea PPD (reacție postvaccinală).</li> <li>✓ Nivelul de cuprindere vaccinală cu BCG a copiilor până la vârsta de 1 an, trebuie să tindă minimum către 98%.</li> </ul>
<p><b>Contraindicații medicale pentru imunizarea copiilor cu BCG:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Stările imunodeficitare (imunodeficiențe congenitale, dereglări dobândite ale sistemului imunitar în cazuri de neoplasme, leucemie, tratament de lungă durată cu imunodepresante, radioterapie).</li> <li>✓ HIV infectați și persoanele cu semne clinice SIDA.</li> <li>✓ Boli acute, boli cronice în acutizare.</li> <li>✓ Reacția pozitivă la tuberculină (papulă mai mare de 4 mm).</li> </ul> <p><b>NOTĂ:</b> În afecțiunile perinatale ale SNC (inclusiv paralizie infantilă cerebrală fără convulsii) – vaccinare se va efectua peste o lună după compensarea sindromului convulsiv și indicii LCR .</p>
<p><b>Cauzele de bază în dezvoltarea complicațiilor post-BCG:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Inocularea unei doze de vaccin mai mare, decât este prevăzut de instrucțiunea de utilizare.</li> <li>✓ Injectarea vaccinului într-un loc de inoculare nepermis și mai profund decât intradermal sau nerespectarea tehnicii de administrare a vaccinului.</li> <li>✓ Reconstituirea vaccinului cu alți solvenți, decât cel produs de același producător ca și vaccinul.</li> <li>✓ Reconstituirea vaccinului cu o cantitate incorectă de solvent.</li> <li>✓ Păstrarea și mânuirea incorectă a vaccinului, solventului.</li> <li>✓ Nerespectarea asepticii la mânuirea și administrarea vaccinului. Ignorarea contraindicațiilor medicale către imunizarea BCG.</li> <li>✓ Particularități individuale ale organismului celui imunizat.</li> </ul>

**Tabelul 1. Structura clinică a complicațiilor după vaccinare cu vaccin BCG [20]**

Categoria	Tipul de complicații
<b>I categorie:</b> leziuni cutanate locale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limfadenite;</li> <li>• Abces rece;</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ulcere.</li> </ul>
<b>II categorie:</b> infecția BCG persistentă și diseminată fără sfârșit letal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lupus eritematos;</li> <li>• Osteită/osteomielită;</li> <li>• Uveită.</li> </ul>
<b>III categorie:</b> infecția BCG diseminată cu afectarea generalizată, cu sfârșit letal	
<b>IV categorie:</b> sindromul post-BCG	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eritem nodos;</li> <li>• Erupții cutanate;</li> <li>• Cicatrice cheloide.</li> </ul>

### C.2.2.2.2. Profilaxia medicamentoasă

**Caseta 6. Clasificarea profilaxiei medicamentoase a TB în funcție de categoria de persoane căreia i se adresează:**

**Profilaxie primară** (*chimioprofilaxia*) - protecția celor neinfecțați dar expuși contagiumului, în special, copiii până la vârsta de 5 ani.

**Profilaxie secundară** (*tratamentul infecției tuberculoase latente sau tratamentul preventiv*) - prevenirea evoluției spre boală manifestă la cei deja infectați.

**Caseta 7. Categoriile de populație care necesită profilaxie medicamentoasă [27, 31, 43, 62, 65, 69]:**

- ✓ Copiii 0-18 ani contactați cu bolnavi cu TB activă;
- ✓ Copii din grupele cu risc și vigilență sporită privind tuberculoză cu viraj tuberculinic, proba Mantu 2UT hiperergică și salt tuberculinic;
- ✓ Persoanele cu statut HIV pozitiv.

**Tabelul 2. Etapele prelabile inițierii tratamentului preventive [27, 31, 43, 62, 65, 69]:**

<b>1. De exclusibilitatea TB activă prin:</b> examen clinic, radiologic și microbiologic.
<b>2. Evaluarea efectelor secundare posibile:</b> recomandările de utilizare ale <b>H</b> sunt bazate pe comparația dintre riscul afectării hepatice și efectul benefic potențial pentru prevenirea TB-boală [14]. Se consideră grup cu risc crescut pentru toxicitate hepatică: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ utilizarea de durată a altor medicamente (Fenitoină, Carbamazepină);</li> <li>✓ istoric de administrare anterioară de <b>H</b> cu efecte secundare: cefalee, amețeli, greață, afecțiuni cronice hepatice;</li> <li>✓ neuropatie periferică;</li> <li>✓ infecția HIV simptomatică.</li> </ul> <b>NOTĂ:</b> Pentru aceste persoane se va monitoriza lunar funcția hepatică.
<b>3. Evaluarea riscului de noncompliance.</b>

**Tabelul 3. Principiile tratamentului preventiv [27, 31, 43, 62, 65, 69]:**

<b>Constă în:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Monoterapie cu <b>H</b>.</li> <li>✓ Doza <b>H</b> - 10 mg/kg/zi pentru copii, 5 mg/kg/zi pentru adulți, maximum 300 mg/zi, timp de 6 luni.</li> <li>✓ H este eficientă numai pentru micobacteriile active metabolic sau în multiplicare.</li> </ul>
-------------------	--

<b>Contraindicațiile profilaxiei cu H vizează:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Tuberculoza activă.</li> <li>✓ Reacțiile adverse grave la <b>H</b>.</li> <li>✓ Boala hepatică cronică gravă sau semne clinice de hepatită activă.</li> </ul>
<b>Recomandări suplimentare:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Asocierea Piridoxinei (<b>vit. B6</b>)</li> </ul>

**Caseta 8. Prevenirea TB la persoanele din contact cu TB drogrezistentă [53, 63, 69].**

- Ghidurile actuale ale OMS nu recomandă terapie preventivă pentru contactii cu pacienții cu TB drogrezistentă.
- Se recomandă efectuarea unei evaluări inițiale detaliate tuturor contactilor 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 (la 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.

**C.2.2.3. Măsurile aplicate în focarul de TB**

**Caseta 9. Noțiuni generale despre focarul de TB.**

**Focar de tuberculoză** – locul în care se află sursa de *M.tuberculosis* (persoana sau animalul bolnav de TB), de asemenea, incluzând și persoanele, din arealul respectiv, în acele limite de spațiu, în care este posibilă apariția cazurilor noi de infectare și îmbolnăvire.

**Tabelul 4. Criteriile pericolului epidemiologic al focarului de infecție TB.**

<b>Criteriile pericolului epidemiologic al focarului de infecție TB</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eliminarea masivă și permanentă a MBT de către bolnavii de TB;</li> <li>- Condițiile familiale și de trai ale pacientului;</li> <li>- Comportamentul;</li> <li>- Nivelul culturii generale și al celei sanitare ale pacientului și persoanelor din jur.</li> </ul>
---	---

**NOTĂ:** În baza acestor criterii focarele de TB se divizează în 3 grupe, în funcție de pericolul epidemiologic. În funcție de această grupare, se determină volumul și conținutul măsurilor profilactice în focar.

**Tabelul 5. Clasificarea focarelor de TB [36].**

<b>I grup</b>	<p>Bolnav cu eliminare de bacili confirmată, precum și:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ prezența în anturaj a copiilor și/sau a gravidelor;</li> <li>✓ condiții sanitaro-igienice precare (spațiu locativ necorespunzător normelor sanitare, cămine, aziluri, orfelinate, spitale și instituții de tip închis) și/sau nerespectarea prescrierilor;</li> <li>✓ pacient HIV pozitiv cu tuberculoză evolutivă;</li> <li>✓ bolnavul cu statut microbiologic necunoscut la care diagnosticul de TB a fost stabilit post-mortem.</li> </ul>
---------------	--

<b>II grup</b>	Bolnav cu eliminare de bacili confirmată, în caz de: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ lipsă a copiilor și gravidelor;</li> <li>✓ condiții sanitaro-igienice satisfăcătoare și/sau respectarea prescrierilor;</li> <li>✓ bolnav cu proces pulmonar distructiv fără eliminare de bacili;</li> <li>✓ bolnav cu tuberculoză evolutivă fără eliminare de bacili confirmată, referit la contingentul periclitat.</li> </ul>
<b>III grup</b>	Bolnavii cu tuberculoză evolutivă, cu orice localizare care nu pot fi referiți la primele două grupe; Tuberculoză la animalele din gospodărie.

**Caseta 10. Ancheta epidemiologică. Etape, măsuri antiepidemice.**

În focarele din toate cele 3 grupe se efectuează anchetarea epidemiologică primară și elaborarea planului de asanare.

**Ancheta epidemiologică (AE)** – complex de acțiuni menite a stabili timpul debutării bolii, a determina sursa de infecție, arealul focarului și cercul contactilor posibili, depistarea precoce a cazurilor secundare de îmbolnăvire sau infectare din focar. Efectuarea AE este acțiunea epidemiologică cea mai importantă în focarul de tuberculoză, care are ca scop oprirea transmiterii infecției, prin reducerea intervalului dintre depistarea unor cazuri de îmbolnăvire și aplicarea tratamentului antituberculos.

AE este un act colectiv la care participă medicul ftiziopneumolog, medicul de familie, medicul epidemiolog care se efectuează la fiecare caz de tuberculoză evolutivă, indiferent de localizarea procesului patologic, deoarece în anturajul lor pot exista bolnavi necunoscuți.

Drept metodologie, se utilizează date anamnestice și investigații complexe pentru a stabili arealul focarului, existența altor cazuri de infecție sau de îmbolnăvire în focar, filiațiunea și cronologia acestora.

**Anchetă ascendentă** – ancheta care vizează depistarea sursei care a infectat sau a îmbolnăvit o persoană.

**Ancheta descendentă** – cea care urmărește identificarea persoanelor infectate sau îmbolnăvite de o anumită sursă.

**Etapele anchetei epidemiologice:**

Stabilirea diagnosticului de tuberculoză activă care determină declanșarea AE (drept bază va servi recepționarea fișei de „Declarație urgentă despre depistarea bolilor infecțioase, intoxicațiilor și toxiinfecțiilor alimentare și profesionale acute, reacții adverse la administrarea preparatelor imunobiologice”, formular 058/e despre depistarea bolnavului cu tuberculoză evolutivă).

Stabilirea intervalului probabil în care s-a produs infectarea sau îmbolnăvirea.

Întocmirea listelor nominale cu persoanele care au venit în contact și cu cel care motivează AE. Această listă reflectă zona pe care se întinde ancheta. În funcție de legătura cu bolnavul, contactii sunt: membrii familiei, colegii de la locul de muncă, persoane întâlnite ocazional, etc. La eventuale infecții de la bovine se va ancheta și laptele și produsele din laptele consumat infectat.

Examinarea tuturor persoanelor înscrise pe lista contactilor, care vor fi investigate în funcție de vârstă: copiii vor fi testați prin IDR, iar adulții vor fi examinați radiologic.

evaluarea rezultatelor examenelor efectuate și formularea concluziilor referitoare la sursă și la cei ce au fost secundar infectați sau îmbolnăviți.

Ultima etapă constă în supunerea la tratamentul specific a sursei – bolnavului TB, administrarea profilaxiei medicamentoase contactilor.

**Măsurile necesare de aplicat în focarul de TB:**

- ✓ lichidarea focarului de infecție prin instituirea tratamentului antituberculos cât mai

- precoce;
- ✓ dezinfectia în focarul de tuberculoză;
- ✓ examinarea contactilor;
- ✓ diagnosticarea și tratarea tuturor cazurilor de TB depistate prin AE;
- ✓ administrarea profilaxiei medicamentoase cu Isoniazidă 10 mg/kg zilnic, timp de 6 luni, contactilor cu vârsta între 0 și 18 ani;
- ✓ oferirea informațiilor de rigoare bolnavului și contactilor prin discuții, broșuri, pliante.

Focarele se scot de la evidența Centrelor de Sănătate Publică: grupa 1 - peste 12 luni (în caz de polirezistență și TB MDR – 24 luni), grupa 2 - peste 6 luni și grupa 3 - peste 6 luni după:

- ✓ vindecarea bolnavului sau tratament încheiat;
- ✓ plecarea bolnavului cu traiul permanent pe alt teritoriu administrativ;
- ✓ decesul bolnavului.

#### **Supravegherea medicală a contactilor:**

Supravegherea medicală a contactilor se efectuează pe toată perioada tratamentului și după vindecarea, încheierea tratamentului, decesul sau plecarea definitivă a bolnavului din focar, timp de 12 luni (în caz de polirezistență și TB MDR - 24 luni), 6 și respectiv 3 luni, în funcție de grupa focarului.

#### **Caseta 11. Controlul infecției TB.**

Programul de control al infecției tuberculoase se bazează ierarhic pe măsurile de control al infecției: managerial, administrativ, de mediu sau ingineresc și protecția respiratorie personală.

*Fiecare nivel funcționează în diferite direcții în procesul de transmitere a infecției:*

- ✓ activitățile manageriale prevăd elaborarea de politici, programe și alte activități manageriale în domeniul controlului infecției tuberculoase;
- ✓ controlul administrativ reduce riscul personalului medical și al pacienților de a fi expuși la infecție prin intermediul politicilor și al bunelor practici;
- ✓ controlul de mediu sau ingineresc reduce concentrația particulelor infecțioase în aer, în spațiile unde este posibilă contaminarea aerului;
- ✓ protecția respiratorie personală protejează personalul medical, în spațiile unde concentrația particulelor infecțioase nu poate fi redusă în mod adecvat prin intermediul controlului administrativ și de mediu.

**NOTĂ:** Controlul infecției în instituțiile medicale implicate în managementul tuberculozei rezistente vezi în ghidul „Controlul infecției în instituțiile medicale implicate în managementul tuberculozei rezistente.” [9].

#### **Caseta 12. Controlul infecției TB în comunitate.**

##### **Măsuri administrative**

- În cadrul evaluării domiciliului unui pacient cu TB, trebuie colectate informații privind numărul de persoane care trăiesc în locuință, numărul de camere, etc.
- Testarea la HIV a membrilor familiei este foarte importantă. Membrii familiei care sunt HIV-pozitivi, care îngrijesc pacienții cu TB MDR infecțioasă se expun unui risc înalt de îmbolnăvire și acest fapt trebuie evitat prin informare, educare asupra măsurilor de protecție respiratorie personală.
- Când mamele cu TB infecțioasă sunt cu copiii lor, acest timp comun trebuie petrecut în

<p>zonele bine ventilate sau în aer liber. Mama trebuie să utilizeze o mască de protecție în timp ce vizitează copilul până momentul când frotiurile sputei vor devini negative. În cazul când mama este baciliferă, îngrijirea copilului trebuie să se facă de către alți membri ai familiei, dacă este posibil.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Informați pacientul privind transmiterea TB, măsurile de precauție respiratorie, etc.</li> </ul>
<p><b>Măsuri de mediu</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• În mod ideal, bolnavul trebuie să stea într-o cameră separată de alți membri ai familiei.</li> <li>• Spațiile comune trebuie să fie bine ventilate (deseori, realizat prin menținerea ferestrelor/ușilor deschise tot timpul).</li> </ul>
<p><b>Măsuri de protecție respiratorie personală</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• În cazul în care cultura este pozitivă, pacientul trebuie să poarte o mască de protecție când vine în contact cu membrii familiei.</li> <li>• Orice persoană care contactează cu un bolnav TB bacilifer în spații închise trebuie să utilizeze respiratorul.</li> <li>• Măsurile de mediu și de protecție personală trebuie urmate cel puțin până la negativarea sputei pacientului, în mod ideal până la conversia culturii pentru contacte apropiate.</li> </ul>

### C.2.3. Depistarea tuberculozei (Screening-ul TB) [8, 62, 65, 67, 68, 70].

#### Caseta 13. Obiectivele principale în depistarea tuberculozei.

**Obiectivul principal al depistării (screening-ului) pentru TB activă** constă în asigurarea depistării precoce a TB și în inițierea promptă a tratamentului, cu scopul final de a reduce riscul rezultatelor slabe ale 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.

#### **Depistarea pasivă a TB (screening-ul simptomaticilor)**

**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 observă corect persoana care prezintă simptome sugestive pentru TB; nu în ultimul rând și (4) utilizarea cu succes a algoritmului de diagnostic deplin cu sensibilitate și specificitate suficientă.

Depistarea pasivă a TB este o examinare sistematică cu identificarea persoanelor cu simptome sugestive pentru TB, care se face sistematic pentru toate persoanele care solicită asistență medicală într-o instituție medicală.

#### **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 puțin probabil pot avea TB activă. Printre cei a căror screening este pozitiv, diagnosticul trebuie să fie stabilit cu ajutorul unui sau mai multor teste de diagnostic și evaluărilor clinice suplimentare, care au împreună o mai mare precizie.

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



**Caseta 14. La adolescenți din grupurile cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză, la care se efectuează obligatoriu radiografia pulmonară standard (digitală sau convențională) și IDR Mantoux 2 UT sunt:**

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

**NOTĂ:** În funcție de situația epidemiologică din teritoriu conducătorul instituției, va reorganiza și va ajusta grupele cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză, prin examinări „țintite”, în conformitate cu solicitarea specialiștilor.

**Caseta 14. Grupurile persoanelor cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză, care vor supuse anual, obligatoriu, examinării prin radiografia pulmonară standard (digitală sau convențională) sunt:**

- Persoanele care au contactat cu pacienții de tuberculoză pulmonară (adulții și copiii), depistați în cadrul anchetei epidemiologice;
- Persoanele care au suportat tuberculoza în trecut (ultimii 5 ani) și cu sechele posttuberculoase;
- Persoanele cu infecția HIV/SIDA;
- Persoanele cu imunitate compromisă, care efectuează tratament imunosupresiv, tratament biologic;
- Persoanele care suferă de diabet zaharat;
- Pacienții cu afecțiuni psihice din colectivități (în caz de internare);
- Persoanele aflate în locuri de detenție, precum și personalul angajat;
- Migranții interni și externi;
- Persoanele fără loc stabil de trai;
- Personalul echipelor de asistență medicală de urgență;
- Personalul instituțiilor specializate ftiziopneumologice.

În dependență de situația epidemiologică din teritoriu, conducătorii instituțiilor, vor reorganiza și vor ajusta grupele cu risc și vigență sporită pentru tuberculoză, prin examinări „țintite”, în conformitate cu solicitarea specialiștilor.

**Caseta 15. Copii și adolescenții care necesită vigență sporită privind tuberculoza.**

<b>Contactii cu bolnavii de tuberculoză</b>	Contactii cu bolnavii de tuberculoză*
<b>Copiii și adolescenții cu risc sporit TB, condiționat de factorii sociali</b>	Copiii și adolescenții din categoriile social defavorizate (familii cu venituri mici)
<b>Copiii și adolescenții cu risc sporit TB, condiționat de factorii medicali</b>	Copiii și adolescenții cu sechele posttuberculoase*;
	Copiii și adolescenții cu maladii pulmonare cronice nespecifice;
	Adolescenții cu un consum abuziv de alcool, consumatorii de droguri;
	Copiii și adolescenții care suferă de diabet zaharat;

	Copiii și adolescenții cu insuficiență renală cronică;
	Copiii și adolescenții cu gastrectomie sau by-pass jejunoileal;
	Copiii și adolescenții care traiesc cu HIV*
	Copiii și adolescenții cu tratamente imunosupresive (corticoterapie, radioterapie, citostatice, AINS)*;
	Copiii și adolescenții cu afecțiuni psihice (la momentul internării)*;
	Copiii nevaccinați BCG;
<b>Rezidenții instituțiilor cu regim închis și semiînchis.</b>	Rezidenții: centrele de plasament, casele de copii.
<p><b>NOTĂ:</b> *La adolescenții de 15-18 ani, din grupurile cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză, la care se efectuează obligatoriu radiografia pulmonară standard (digitală sau convențională).</p> <p>Copiii și adolescenții care necesită vigilență sporită privind tuberculoza vor fi supuse anual evaluărilor clinice privind prezența simptomelor sugestive pentru tuberculoză și IDR Mantoux cu 2UT. În cazurile când în urma evaluării clinice au fost depistate simptomele sugestive pentru tuberculoză va fi efectuată și radiografia pulmonară standard. Persoanele cu modificări radiologice sugestive pentru tuberculoză vor fi evaluate pentru TB.</p>	

**Caseta 15. Persoanele care necesită vigilență sporită privind tuberculoza, care vor fi supuse anual, la prezența simptomelor sugestive pentru tuberculoză, radiografiei pulmonare standard:**

<b>Persoanele expuse factorilor sociali de risc din categoriile social-defavorizate</b>	Șomerii, inclusiv azilieri, persoanele cu venituri mici
<b>Persoanele expuse factorilor medico-biologici de risc</b>	Persoanele cu maladii pulmonare cronice nespecifice și fumători activi
	Persoanele cu un consum abuziv de alcool, consumatorii de droguri
	Persoanele cu insuficiență renală cronică
	Persoanele cu gastrectomie sau by-pass jejunoileal
	Gravidele cu simptome sugestive pentru TB
	Lăuzele cu simptome sugestive pentru TB Copiii nevaccinați BCG
Persoanele plasate și personalul angajat în instituțiile cu regim închis și semiînchis	Aziluri, instituții de îngrijiri paliative, centre de plasament, instituțiile specializate
Studentii colegiilor medicale, universităților de medicină, rezidenții, secundariții clinici ai universităților de medicină	
Personalul instituțiilor medicale	
Asistenții sociali	
<p><b>NOTĂ:</b> 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</p>	

efectuată radiografia pulmonară standard. Persoanele cu modificări radiologice sugestive pentru tuberculoză vor fi evaluate pentru TB.

**Screening-ul sistematic** pentru TB activă se va efectua anual persoanelor din grupele cu risc sporit de îmbolnăvire de TB și celor din categoriile pereclitante (personalul din sectoare speciale, cu risc de transmitere a tuberculozei).

**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.

**Caseta 16. Screening-ul sistematic pentru TB activă include:**

- istoricul complet al persoanei;
- examenul clinic;
- IDR Mantoux cu 2UT;
- radiografia pulmonară standard (digitală sau convențională).

**Testul cutanat la tuberculină** este utilizat ca metodă convențională curentă (introdusă din anul 1930) pentru depistarea infecției cu MBT. Singurul test acceptat în scop diagnostic și epidemiologic dintre cele folosite este **IDR Mantoux**. Testul este cantitativ și constă în injectarea intradermică a unei cantități standard de tuberculină, care produce la locul injecției, în cazul în care organismul este infectat cu MBT, o reacție inflamatorie, martor al hipersensibilității de tip întârziat – hipersensibilitate tuberculinică [21, 31, 43, 48, 69].

**Tabelul 6. Caracteristicile generale ale testului tuberculinic**

<b>Scopul utilizării</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• În scop diagnostic pentru evidențierea sensibilizării la tuberculină în cazul unei suspiciuni de infecție tuberculoasă la copiii simptomatici sau la cei din focare TB, simptomatici sau nu, în urma anchetei epidemiologice.</li> </ul>
<b>Avantajele</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ieftin.</li> <li>• Sigur.</li> <li>• Ușor aplicabil .</li> </ul> <p><b>NOTĂ:</b> Metoda Mantoux permite dozarea exactă a cantității de preparat injectată (spre deosebire de altele), motiv pentru care este acceptată ca test diagnostic și epidemiologic.</p>
<b>Dezavantajele</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erori de tehnică și de interpretare – necesită un personal experimentat.</li> <li>• Necesită diferențiere între infecția naturală și cea postvaccinală.</li> <li>• Variaza în timp, devenind negativă spontan sau sub influența unor factori temporari.</li> <li>• Pierderi de material biologic (tuberculina fiind condiționată în fiole multidoze).</li> <li>• Tuberculina este vulnerabilă la condițiile de păstrare și transport.</li> <li>• Citirea testului presupune revenirea la cabinet după 48-72 de ore.</li> </ul>

<b>Indicațiile testului</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b><i>Efectuarea testului la tuberculină este obligatorie pentru:</i></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ toți copiii aflați în contact cunoscut cu o persoană cu TB pulmonară activă în context familial sau colectiv;</li> <li>✓ toți copiii simptomatici suspecți de TB;</li> <li>✓ copii din grupele de risc;</li> <li>✓ copiii la intrarea în centrele de plasament, școli ajutoare, școli de corecție și alte instituții ce prezintă risc.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Tehnica testării tuberculice</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Locul introducerii – fața anterioară a treimii de mijloc a antebrațului;</li> <li>✓ se injectează intradermic 2 UT în volum de 0,1ml PPD (tuberculoproteină purificată) care realizează, de obicei, o papulă ischemică de 5-6 mm cu aspect de „coajă de portocală”, aceasta nu trebuie tamponată după ce s-a extras acul;</li> <li>✓ IDR corectă este confirmată de lipsa sângerării și de obținerea papulei.</li> </ul>
<b>Evoluția IDR</b>	<p><b>Reacția la tuberculină poate fi locală sau generală [12, 36].</b></p> <p><b>Reacția locală:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inițial poate apărea o reacție nespecifică, care dispare sau nu în 24 - 48 de ore.</li> <li>• Testul pozitiv (citit la 72 de ore) presupune: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ formarea unei papule dermice dure, în relief față de planul dermic;</li> <li>✓ culoare roz-palidă până la roșu închis;</li> <li>✓ papula diminuează în 4-7 zile;</li> <li>✓ lasă în loc o ușoară pigmentare și descumare furfuracee.</li> </ul> </li> <li>• Uneori pot apărea: reacții locale veziculare, ulceratii, adenopatie regională sau limfangită (rar).</li> </ul> <p><b>Reacția generală:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Foarte rar: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ febră;</li> <li>✓ astenie;</li> <li>✓ artralgi.</li> </ul> </li> <li>• Fenomenele dispar în 1-2 zile.</li> </ul>
<b>Citirea testului</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Citirea rezultatului se face între 48 și 72 de ore (ideal la 72 de ore) de la administrare, când indurația este maximă și reacția nespecifică dispare.</li> <li>• Se măsoară diametrul transversal al zonei de indurație cu ajutorul unei rigle transparente.</li> <li>• Eventual se marchează limitele, după ce au fost palpate și delimitate, exact, punctele extreme ale diametrului transversal.</li> <li>• Vaccinarea BCG induce obișnuit, pentru 3-4 ani, o reacție care de obicei nu depășește 10 mm.</li> <li>• Reacția mai intensă traduce foarte probabil infecția naturală cu MBT.</li> <li>• Citirea și interpretarea trebuie făcute de personal cu experiență care notează mărimea diametrului indurației și data citirii.</li> </ul> <p><b>NOTĂ: Citirea testului este cantitativă.</b></p>
<b>Interpretarea testului</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tuberculina este un produs biologic, iar rezultatul reacției la tuberculină exprimat în mm are o distribuție gaussiană normală în jurul valorii de 10 mm.</li> </ul>

<p><b>Reacția pozitivă</b></p>	<p><b>Reacția pozitivă:</b> 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.</p> <p><b>Reacția hiperergică:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Diametrul papulei – 17 mm și mai mare la copii și adolescenți; 21 mm și mai mare la maturi.</li> <li>✓ Reacția veziculonecrotică.</li> <li>✓ Limfangită și/sau adenopatie regională.</li> </ul> <p>• <b>Convențional se admite că:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ reacția <b>sub 9 mm</b> semnifică o eventuală alergie post- vaccinală BCG (în primii ani după naștere) sau o infecție cu micobacterii netuberculoase;</li> <li>✓ reacția normoergică, <b>10-16 mm</b>, semnifică infecția naturală cu MBT;</li> <li>✓ reacția intensă, <b>de la 17 mm (hiperergia)</b>, cu/fără ulcerării, flictene, nu semnifică neapărat tuberculoza activă, ci doar probabilitatea unui risc crescut de evolutivitate lezională;</li> <li>✓ pentru copiii infectați HIV și copii nevaccinați, o intradermoreacție cu diametrul de <b>5 mm</b> poate fi apreciată ca pozitivă.</li> </ul> <p><b>NOTĂ:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Reacția (intens) pozitivă la PPD este marker al infecției TB, fără corelație cu tuberculoza activă;</li> <li>✓ dacă rezultatul testului a fost pozitiv, repetarea lui nu mai furnizează informații suplimentare și nu este indicată!</li> </ul>
<p><b>Virajul tuberculinic</b></p>	<p>Reacția Mantoux 2UT pozitivă, apărută pentru prima dată după una negativă, în urma primoinfecției tuberculoase.</p>
<p><b>Efectul booster</b></p>	<p>• S-a constatat că repetarea IDR la intervale scurte poate genera creșterea intensității reacției.</p>
<p><b>Convertorii</b></p>	<p>• Sunt subiecți la care se constată o creștere a reacției cu peste 10 mm la o retestare, într-un interval de 2 ani. Se apreciază că fenomenul semnifică progresia infecției TB spre boală activă.</p>
<p><b>Reacția negativă (anergia)</b></p>	<p><b>Reacția negativă:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ prezența unui punct doar în locul inoculării tuberculinei.</li> <li>✓ prezența hiperemiei.</li> <li>✓ prezența papulei până la 4 mm (inclusiv) la cei nevaccinați și până la 9 mm (inclusiv) la cei vaccinați.</li> </ul> <p>• Poate fi întâlnită în mai multe situații:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ organismul testat este neinfecat;</li> <li>✓ organismul este infectat și se află în faza anergică (4-8 săptămâni);</li> <li>✓ organismul este infectat, dar testul este efectuat după o boală anergizantă;</li> <li>✓ stingerea hipersensibilității după tratament sau spontan.</li> </ul>
<p><b>Reacții fals-negative</b></p>	<p><b>Pot fi determinate de:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Factorii care se referă la persoana supusă testării:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ hiposensibilizarea pielii prin repetarea IDR la intervale scurte;</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ febra de orice origine;</li> <li>✓ vaccinări recente cu virusuri vii (urlian, rujeolic, poliomieltic);</li> <li>✓ tratament cortizonic, citostatic, administrare de ser antilimfocitar;</li> <li>✓ stări de șoc (traumatic, arsuri grave etc.);</li> <li>✓ boli alergizante;</li> <li>✓ diverse stări fiziologice (nou-născuți; sarcină în primele luni, ciclu menstrual, vârstă înaintată)</li> <li>✓ stări patologice (sub/malnutriție, distrofie, cașexie, etilism);</li> <li>✓ mai rar, deficiente imune congenitale ce afectează răspunsul imun celular (izolat sau combinat), cum ar fi: defectul genetic al receptorului 1 al <math>\gamma</math>-Interferonului sau al IL12 și al receptorului ei;</li> <li>✓ expunere la radiații X sau ultraviolete;</li> <li>✓ forme grave de TB la copiii &lt; 2 ani și bătrâni și în pleurezia TB (10-20% din cazuri);</li> <li>✓ infecțiile virale: HIV, parotidită epidemică, varicela, rujeola,</li> <li>✓ infecțiile bacteriene: formele severe ale tuberculozei, lepra, febra tifoidă, tusea convulsivă, bruceleza.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Factori legați de produsul utilizat:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ inactivarea produsului prin: expunere la lumină și căldură, diluții improprie, denaturări biochimice, contaminare, adsorbție parțială pe pereții fiolei.</li> </ul> </li> <li>• <b>Factori umani:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ tehnică defectuoasă de administrare: prea puțin produs, tamponarea energetică după injectare, sângerare;</li> <li>✓ erori de citire.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>NOTĂ:</b> O reacție negativă la PPD sugerează o afecțiune netuberculoasă dar nu exclude diagnosticul de TB.</p>
<b>Reacții fals-pozitive</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pot fi cauzate de: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ tehnica sau citirea defectuoasă (interpretarea reacțiilor nespecifice, injectarea subcutană a tuberculinei);</li> <li>✓ alte infecții micobacteriene netuberculoase (atipice);</li> <li>✓ vaccinarea BCG;</li> <li>✓ efectul booster;</li> <li>✓ reacții încrucișate cu alte antigene bacteriene (de exemplu, ASL-O în cantitate mare).</li> </ul> </li> </ul>
<b>Contraindicații</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Testul tuberculinic nu are contraindicații.</li> <li>• Se recomandă amânarea efectuării testului în caz de: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ boli infecțioase acute;</li> <li>✓ boli cronice în faza de acutizare;</li> <li>✓ perioada de convalescență;</li> <li>✓ stări alergice;</li> <li>✓ erupții cutanate;</li> <li>✓ o luna de zile după orice vaccinare.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Incidente, accidente</b>	<p><b>NOTĂ:</b> Testul nu este însoțit de incidente și accidente grave.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Se citează frecvent edemul marcat și inflamația produsă de introducerea subcutană a tuberculinei.</li> </ul>

**Tabelul 7. Diagnosticul diferențial între alergია organismului la infecția naturală și cea postvaccinală. [43]**

Caracteristicile	Alergia la infecția naturală	Alergia postvaccinală
------------------	------------------------------	-----------------------

Contactul bacilar	Prezent	Absent
Dimensiunile papulei	12 mm și mai mult, dispare peste 2 – 3 săptămâni	Până la 12 mm, dispare peste o săptămână
Culoarea papulei	Roșie, cu nuanță violacee	Roză
Dinamica IDR Mantoux 2 UT	Stabilă sau în creștere	În descreștere
Vaccinarea BCG	Efectuată mult timp în urmă	Recentă
Cicatricea postvaccinală	< 4 mm	4 – 8 mm
Reacții paraspecifice	Prezente	Absente

#### C.2.4. Conduita pacientului cu tuberculoză. [8, 20, 21, 23, 25, 27, 29, 32, 42, 43, 62, 67, 69 ]

##### **Caseta 17. Procedurile de diagnostic în TB P:**

- Datele anamnestice.
- Examinarea clinică (inclusiv evaluarea creșterii).
- IDR Mantoux cu 2UT.
- Examinarea sputei la MBT (Xpert MTB/RIF, microscopia, metoda culturală, metodele molecular genetice).
- Examenul radiologic OCT.
- Consilierea și testarea la markerii la HIV.

**NOTĂ:** Xpert MTB/RIF trebuie utilizat ca test inițial la toți copiii, suspecți TB, în special, dacă se suspectă TB MDR și/sau TB asociată cu HIV.

Xpert MTB/RIF poate fi utilizat pentru testarea specimenelor non-respiratorii specifice (ganglioni limfatici și alte țesuturi) la copiii cu suspexie la TB extrapulmonară.

Xpert MTB/RIF trebuie utilizat în mod preferențial ca test de diagnostic inițial la examinarea specimenelor lichidului cefalorahidian la copii cu suspexie la meningita TB.

##### **Caseta 18. Minimumul de examinări pentru precizarea diagnosticului în cazuri de:**

###### ***Tuberculoză osteoarticulară.***

- IDR Mantoux 2UT.
- Examenul radiologic al articulației sau zonei afectate a coloanei vertebrale în 2 incidente; tomografia articulației.
- Puncția articulației cu examinarea lichidului sinovial la MBT (prin microscopie; cultură și metode molecular genetice), examinarea citologică, histologică, flora nespecifică.
- Examinarea histologică a materialului suspect și postoperatoriu.
- Examen radiologic OCT.
- HRCT a coloanei vertebrale și articulațiilor mari.
- Fistulografia.

###### ***Tuberculoza ganglionilor limfatici periferici și mezenteriali.***

- Puncția ganglionilor limfatici periferici cu examinarea materialului la MBT (microscopie, cultură, metode molecular genetice) și examinarea citologică.
- IDR Mantoux 2UT.
- Biopsia ganglionilor limfatici periferici cu examinarea histologică.
- Examen radiologic OCT.
- Examen radiologic abdomenului.
- Laparoscopia.

- Puncția cavității abdominale cu examinarea lichidului (clinico-biochimică, microscopică, culturală și citologică).

#### ***Tuberculoza sistemului urinar.***

- IDR Mantoux 2UT
- Analiza generală a urinei.
- Probele Neciporencu, Zemnițchi.
- Urea și creatinina serică.
- Examenul urinei la MBT (cultură, metode molecular genetice).
- Ultrasonografia.
- Urografia, examen radiologic organelor bazinului mic.
- Examen radiologic abdomenului.
- Examen radiologic OCT.
- Cistoscoopia.

#### ***Tuberculoza genitală:***

**la femei** (consultația se va efectua în a 2-a jumătate a ciclului menstrual, optimal - cu o săptămână până la menstră):

- IDR Mantoux 2UT.
- Examenul specimenelor respective la MBT (cultură și metode molecular -genetice).
- Ultrasonografia organelor genitale.
- Examen radiologic OCT.
- Histerosalpingografia.
- Examenul histologic al materialului postoperator (în caz de intervenție).

#### **la bărbați:**

- IDR Mantoux 2UT.
- Examenul materialului diagnostic (ejaculat, secret prostatic, eliminărilor din fistulă) la MBT (cultură, metode molecular genetice).
- Ultrasonografia scrotului și prostatei.
- Examenul radiologic al organelor bazinului mic.
- Examenul histologic al materialului postoperator (în caz de intervenție).
- Examenul radiologic OCT.

#### ***Tuberculoza oculară***

- IDR Mantoux 2UT.
- Examenul specimenelor respective la MBT (cultură și metode molecular genetice).
- Consultația oftalmologică.
- Determinarea funcției vizuale (determinarea acuității vizuale și a câmpului vizual).
- Determinarea tensiunii intraoculare.
- Examinarea biomicroscopică.
- Examenul radiologic OCT.

#### ***Tuberculoza pielii***

- IDR Mantoux 2UT
- Examenul microbiologic al specimenelor respective la MBT.
- Biopsia pielii și marginii plăgii cu examinarea histologică ulterioară.
- Examenul radiologic OCT.

#### ***Tuberculoza abdominală***

- IDR Mantoux 2UT.



- Examenul microbiologic al specimenelor respective la MBT.
- Ultrasonografia abdomenului.
- Examenul radiologic al abdomenului.
- Colonoscopia.
- Fibrogastroduodenoscopia.
- Laparoscopia.
- Examenul histologic al materialului postoperator (în caz de intervenție).
- Examenul radiologic OCT.

#### ***Tuberculoza Sistemului Nervos Central***

- IDR Mantoux 2UT.
- HRCT cerebral.
- Consultația neurologului.
- Consultația oftalmologului (retinoscopie).
- Examenul radiologic OCT.
- Puncția lombară cu examinarea lichidului cefalorahidian cu determinarea tensiunii, examinarea clinico-biochimică și microbiologică (microscopie, cultură și metode molecular -genetice).
- IRM

**NOTĂ:** În toate cazurile se va efectua consilierea și testarea la marcherii HIV. Pentru specialiștii consultanți din asistența medicală specializată de ambulator se propune minimumul de examinări pentru bolnavii cu patologie cronică sau în cazul lipsei efectului pozitiv după administrarea tratamentului nespecific.

### **C.2.4.1 Anamneza**

**Caseta 19. Recomandări pentru culegerea anamnezei.** [21, 28, 42, 43, 53, 69]

#### ***Debutul bolii:***

Modalitățile de debut clinic sunt variabile, luând în considerare debutul asimptomatic (20-40%) cu semne exclusiv radiologice, cu depistare ocazională sau repetată, precum și debutul brusc (30-40%) cu hemoptizie (observabile fiind sputele hemoptoice, până chiar și hemoptiziile severe) sau cu o simptomatologie ce mimează alte afecțiuni acute: debut pseudogripal, pseudopneumonic, pleuretic, cu pneumotorax spontan.

Cele mai frecvente cazuri (aprox. 40%) debutează insidios, lent progresiv, cu tuse minimală la debut, seacă sau slab productivă, cu expectorație redusă cantitativ, mucoasă, apoi mucopurulentă.

#### ***Simptomele TB:***

În cele mai multe cazuri, copiii cu TB simptomatică dezvoltă simptome neîncetate cronice, adică simptomele care persistă mai mult de 2 săptămâni fără îmbunătățire durabilă sau rezoluție în urma tratamentului adecvat pentru alte diagnostice potențiale (de exemplu, antibiotice pentru pneumonie). În plus, trebuie de întrebat despre pierderea ponderală sau incapacitatea de a adăuga în greutate, este important să se uite la graficul de creștere a copilului, dacă este disponibil. Simptomele sunt prezente în peste 90% din cazurile netratate sau cu depistare tardivă. Ele constau în sindrom de intoxicație și sindrom bronho-pulmonar:

***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., care se instalează insidios, persistă, se agravează progresiv și nu sunt influențate de medicația simptomatică.

### **Sindrom bronho-pulmonar:**

- **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 până la 200 - 300 ml; cu caracter seros sau purulent, câteodată fetid.
- **Dispneea** – indicele frecvent în TB P: (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; survine câteodată din primele zile după apariția tusei);
- **Durerea toracică** cu caracter pleuritic apare uneori la pacienți cu leziuni parenchimoase 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 sânge.

**Hemoragia pulmonară** reprezintă eliminarea pe gură a unei cantități de sânge roșu, aerat, proaspăt care provine din arborele traheobronșic și/sau parenchimul pulmonar în cursul efortului de tuse. În timpul hemoragiei pulmonare bolnavul este palid, anxios, prezintă transpirații reci, dispnee, tahipnee și uneori chiar lipotimie. Pulsul este frecvent tahicardic, iar valoarea tensiunii arteriale variază în funcție de cantitatea hemoragiei pulmonare.

**NOTĂ:** Sputa purulentă și/sau majorarea cantității ei pe parcurs sugerează progresarea TB P. Asocierea hemoptiziei sau hemoragiei indică necesitatea diagnosticului diferențial cu: CP, boala bronșiectatică.

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

- ✓ persistența 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.

### **C.2.4.2. Examenul obiectiv**

#### **Caseta 20. Examenul obiectiv în TB [21, 28, 42, 43, 53, 69]**

Datele obiective în formele tuberculozei incipiente sunt sărace, nu urmează întotdeauna aspectul radiologic. În cazurile tardive, depistate cu leziuni extinse, valoarea diagnostică a examenului fizic crește.

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 la contextul epidemiologic sugestiv (ancheta epidemiologică pozitivă).

**Inspecția generală:**

- ✓ paliditatea tegumentelor;
- ✓ subnutriție;
- ✓ poziția forțată este un indicator al evoluției severe a TB.

**Reacții paraspecifice:** prezența la copil a eritemului nodos și kerato-conjunctivitei flictenulare, care sunt evocatoare pentru diagnosticul de TB la copil:

- ✓ eritemul nodos apare sub forma unor noduli dureroși pe fața anterioară a gambelor și pe fața posterioară a brațelor, leziunile sunt supradenivelate, dureroase, roșii, iar în evoluție devin maro;
- ✓ kerato-conjunctivita flictenulară unilaterală evoluează, de obicei, acut, cu lăcrimare și fotofobie.

**Cutia toracică:**

- ✓ participarea asimetrică a hemitoracelor în actul respirator;
- ✓ amplituda redusă a cutiei toracice în actul respirator;
- ✓ implicarea activă a mușchilor respiratorii suplimentari în actul respirator.

**Percutor:**

- ✓ sonoritate pulmonară diminuată;
- ✓ submatitate, iar în cazul pleureziei - matitate;
- ✓ limitele inferioare ale ariilor pulmonare deplasate în jos;
- ✓ excursia respiratorie pulmonară diminuată, frecvent asimetrică.

**Auscultativ:**

- ✓ atenuarea murmurului vezicular deasupra proiecției porțiunii pulmonare afectate;
- ✓ respirație bronșială;
- ✓ raluri\* subcrepitante evidențiate după tuse pe un spațiu limitat (regiunile interscapulovertebrale, suprascapulară, supra- și subclaviculare, axilară – „zonele de alarmă”).
- ✓ în cazul prezenței unei caverne mari poate fi: hipersonoritate, timpanită, suflu amforic.

**NOTĂ:** În majoritatea cazurilor de TB P se constată o discrepanță accentuată între datele auscultative scunde sau lipsa lor și caracterul masiv al afecțiunilor pulmonare la examenul radiologic OCT.

**Caseta 21. Simptome locale care sugerează TB extrapulmonară:**

Evaluati prezența la copil 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 a destrucției vertebrale TB);
- ✓ simptome din partea SNC;
- ✓ balonarea abdomenului și ascita;
- ✓ lichid în caviata pleurală;
- ✓ lichid în pericard;
- ✓ hepatomegalie, splenomegalie;
- ✓ tumefiere ale articulațiilor sau oaselor;
- ✓ meningita care nu se supune tratamentului antibacterian obișnuit, cu debut subacut sau tensiune intracraniană mărită;
- ✓ apariția kerato-conjunctivitei flictenulare sau a eritemului nodos.

**NOTĂ:** La copilul foarte mic 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.

**Tabelul 8. Caracteristicile formelor TB extrapulmonare.**

Formele clinice	Semnele clinice și radiologice	Examenul histologic Analiza lichidului	Examenul microbiologic
<b>Pleurezia tuberculoasă</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cea mai frecventă localizare extrapulmonară a tuberculozei.</li> <li>• Pleurezia tuberculoasă de regulă este unilaterală.</li> <li>• Apare mai frecvent la adolescenți și adulți tineri.</li> <li>• Debutul afecțiunii este de obicei acut, eventual cu prodrome („impregnație bacilară”), poate fi însă și insidios în unele cazuri.</li> <li>• Cel mai frecvent apare un junghi toracic, care poate iradia în regiunea omoplatului, se agravează în timpul tusei și dispneei.</li> <li>• Examinarea fizică evidențiază un hemitorace hipo- sau imobil, eventual dilatat, cu matitate sau submatitate la percuție și diminuarea sau absența murmurului vezicular la auscultație.</li> <li>• Radiografia pulmonară - arată o opacitate pleurală, cu limita superioară concavă în sus. Existența unui revărsat lichidian mic poate fi vizualizată cel mai adesea numai pe imaginea de profil, când lichidul refulat către sinusul costofrenic posterior realizează o opacitate sub formă de menisc concav în sus, mobil cu respirația.</li> <li>• Ecografia - poate distinge între epansamentele lichide și cele solide, poate diagnostica pleureziile închistate și permite ghidarea puncției pleurale.</li> <li>• HRCT - poate distinge între empiem și abces pulmonar, precizează leziunile pulmonare asociate.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cel mai bun randament diagnostic pentru TB pleurală îl au puncția bioptică și toracosopia cu prelevări bioptice.</li> <li>• Biopsiile pleurale efectuate în cursul stadiului acut de boală, evidențiază granulații miliariforme, repartizate uniform pe toată pleura, ce conțin limfocite și celule epitelioid gigante.</li> <li>• Este un exsudat, conținând mai mult de 3g proteine/dl.</li> <li>• Conținutul glucozei în lichidului pleural este scăzut (glicopleurie între 0,40-0,90 g/l).</li> <li>• LDH 700 UI/l.</li> <li>• LDH pleural/ LDH seric &gt; 0,6.</li> <li>• Raportul lizozim pleural/lizozim plasmatic peste 2 diferențiază pleurezia neoplazică de cea tuberculoasă.</li> <li>• ADA &gt; 40 U/l</li> <li>• Citoza este de 1000-2000 celule/mm<sup>3</sup> din care peste 80% sunt limfocite.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Culturile pozitive din lichidul pleural nu depășesc 10%.</li> <li>• Microscopia la BAAR mai frecvent este negativă.</li> <li>• Xpert MTB/RIF a lichidului pleural are sensibilitatea moderată.</li> </ul>

<b>TB ganglionilor limfatici (limfadenita tuberculoasă)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Debutează cu o tumefiere nedureroasă a ganglionilor limfatici, cel mai frecvent în regiunea cervicală (scrofuloza) și supraclaviculară.</li> <li>• Ganglionii limfatici sunt discret măriți la începutul bolii, dar se pot inflama și pot prezenta un traiect fistulos prin care se drenează cazeum.</li> <li>• Apariția simptomelor sistemice este restrânsă de obicei la pacienții infectați cu HIV, boala pulmonară concomitentă putând fi prezentă sau absentă.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Examenul histologic indică leziuni granulomatoase. La pacienții infectați cu HIV nu se evidențiază, de obicei, granuloame.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnosticul este stabilit prin puncție aspirativă sau biopsie chirurgicală.</li> <li>• BAAR sunt vizualizați în până la 50% din cazuri, culturile sunt pozitive în 70 până la 80% din cazuri.</li> </ul>
<b>Tuberculoza vertebrală (morbil Pott sau spondilita tuberculoasă)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Implică frecvent doi sau mai mulți corpi vertebrali adiacenți.</li> </ul> <p><b>NOTĂ:</b> La copii, localizarea cea mai frecventă este la nivelul coloanei vertebrale toracice superioare, la adulți sunt afectate de obicei vertebrele toracice inferioare și lombare superioare.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leziunea pornește de la unghiul anterosuperior sau inferior al corpului vertebral, cuprinde corpul vertebral adiacent, distrugând și discul intervertebral.</li> <li>• În fazele avansate ale bolii, colapsul corpurilor vertebrali determină apariția cifozei (gibbus).</li> <li>• Se mai poate constitui un abces paravertebral „rece”. La nivelul coloanei vertebrale superioare, abcesul se poate difuza până la nivelul peretelui toracic fiind perceput ca o tumoră, iar la nivelul coloanei vertebrale inferioare, poate ajunge la ligamentele inghinale sau se poate manifesta ca un abces de psoas. HRCT relevă leziunea caracteristică și sugerează etiologia acesteia, deși diagnosticul diferențial include alte infecții și tumori.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puncția aspirativă a abcesului sau biopsia osoasă confirmă etiologia tuberculoasă, deoarece culturile sunt de obicei pozitive și modificările histologice sunt foarte caracteristice.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frotiurile, cultura sau testele moleculare genetice sunt de obicei pozitive.</li> </ul>
<b>Tuberculoza</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sunt afectate cel mai frecvent articulațiile</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lichid sinovial inflamator</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Examenul microscopic și</li> </ul>

<p><b>osteoarticulară</b></p>	<p>solicitare gravitațional (intervertebrale, coxofemorale și tibiofemorale - în această ordine).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Cel mai frecvent</i> se prezintă ca o monoartrită de intensitate, asemănătoare cu monoartrita reumatismală, dar semnele generale sunt de impregnare bacilară.</li> <li>• <i>Durerea</i> este cel mai frecvent moderată, calmată de repaus; impotență funcțională prin durere și contractură musculară; dificultăți la mers și mers schiopătat în artritele membrelor; mobilitate articulară diminuată.</li> <li>• <i>Semne radiologice</i>: flu al conturilor, mai ales la copil; semne de distrucție cartilaginoasă și osoasă.</li> <li>• <i>În stadii avansate</i>: distrucții cartilaginoase complete; distrucții osoase foarte importante; ligamente relaxate; extremitățile osoase sunt subluxate.</li> </ul>	<p>(tulbure, numărul de leucocite crescut).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Examenul histopatologic</i> - evidențiază granulumul tuberculos.</li> </ul>	<p>cultural pot fi pozitive.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Testele molecular- genetice din <i>aspiratul</i> lichidului sinovial.</li> </ul> <p><b>NOTĂ:</b> Sensibilitatea acestor teste în biopsia țesuturilor sinoviale este mai mare.</p>
<p><b>Tuberculoza sistemului nervos central (meningita tuberculoasă și tuberculomul)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Depistată cel mai frecvent la copiii mici, dar e răspândită și la adulți, mai ales la cei infectați cu HIV.</li> <li>• Evoluție progresivă. Debutează prin subfebrilitate, astenie, anorexie, transpirații nocturne cu instalarea treptată a cefaleei, grețuri, vome. Semne meningiene la debut – discrete. Implicarea în procesul patologic al nervilor cranieni: II, VII, VIII. Dezvoltarea hidrocefalei. Se dezvoltă vasculită cu ocluzii arteriale sau venoase.</li> </ul> <p><b>NOTĂ:</b> În mod caracteristic, afecțiunea are o evoluție de una sau două săptămâni, o evoluție mai lungă decât cea a meningitei bacteriene.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspecte imagistice meningitei TB: infiltrarea cisternelor de la bază (apare în primele luni ale bolii, determină o priză de contrast intensă și</li> </ul>	<p>Examinarea lichidului cefalorahidian (LCR) relevă:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ un număr mare de celule 200-700 (de obicei, cu predominanța limfocitelor dar frecvent cu o predominanță a neutrofilelor în faza inițială);</li> <li>✓ o concentrație a proteinelor de 1-4 g/l (100-400 mg/dl);</li> <li>✓ o concentrație scăzută a glucozei și clorurilor;</li> <li>✓ reacția Pandy pozitivă;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BAAR sunt vizualizați pe frotiul direct efectuat din sedimentul LCR în doar 20% din cazuri, dar punctiile lombare repetate cresc frecvența identificării.</li> <li>• Culturile din LCR sunt diagnostice în până la 80% din cazuri.</li> <li>• Testele molecular -genetice pot fi pozitive.</li> </ul>

	<p>omogenă a cisternelor de la bază, extinsă la nivelul scizurilor sylviene și a șanțurilor corticale).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aspecte imagistice ale tuberculomului: se prezintă ca o leziune corticală sau subcorticală, unic sau multiplu, rotund sau polilobat, cu aspect de ciorchine de strugure, spontan izo discret hiperdens, rar calcificat, cu priză de contrast nodulară sau inelară, înconjurat de edem.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ formarea pânzei de fibrină - „pânză de păianjen”.</li> </ul>	
<b>Tuberculoza genito-urinară</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tuberculoza genitală este diagnosticată mai frecvent la femei decât la bărbați. La femei, ea afectează trompele uterine și endometrul și poate induce infertilitate, dureri pelvine și tulburări menstruale.</li> <li>Predomină simptomele locale.</li> <li>Manifestări frecvente: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Polakiuria;</li> <li>✓ Disuria;</li> <li>✓ Hematuria;</li> <li>✓ Durerea în flanc.</li> </ul> </li> </ul> <p>Totuși, pacienții pot fi asimptomatici, iar boala poate fi descoperită doar după ce s-au constituit leziuni distructive severe ale rinichilor.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Urografia i/v este utilă pentru diagnostic.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sumarul de urină este patologic în 90% din cazuri, evidențiindu-se piurie și hematurie. Demonstrarea unei piurii cu uroculturi negative și urină acidă crește suspiciunea de tuberculoză.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Culturile efectuate din trei probe matinale de urină furnizează un diagnostic definitiv în aproape 90% din cazuri.</li> <li>Testul Xpert MTB/RIF nu se utilizează pentru examinarea urinei.</li> </ul>
<b>Tuberculoza abdominală</b>	<p>Forma comună este TB peritoneală și a nodulilor limfatici, urmată de localizările în intestinul subțire și cec.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Manifestări frecvente la debut: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ durerea abdominală, uneori similară celei asociate cu apendicita;</li> <li>✓ diareea;</li> <li>✓ obstrucția;</li> <li>✓ hematochezia;</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Având în vedere că în majoritatea cazurilor se impune tratamentul chirurgical, diagnosticul poate fi stabilit prin examen histologic și prin realizarea de culturi din probele prelevate intraoperator.</li> <li>Laparoscopia sau laparotomia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cultura și testele molecular-genetice ale biopstatelor peritoneale sunt deseori pozitive.</li> <li>Cultura și testele molecular-genetice ale lichidului peritoneal sunt adesea negative.</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ palparea unei formațiuni abdominale;</li> <li>În afectarea peretelui intestinal:</li> <li>✓ febra;</li> <li>✓ scăderea ponderală;</li> <li>✓ transpirațiile nocturne.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ulcerațiile și fistulele pot simula boala Crohn.</li> <li>• Fistulele anale trebuie să conducă la o evaluare în vederea detectării tuberculozei rectale.</li> <li>• Prezența durerilor abdominale nespecifice, a febrei și ascitei trebuie să crească suspiciunea de peritonită tuberculoasă.</li> </ul> <p><b>NOTĂ:</b> CT poate avea prezentări variate, dar prezintă implicarea difuză și mărirea ganglionilor limfatici.</p>	<p>prezintă implicarea peritoneală difuză.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lichidul peritoneal exudativ: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ gradientul de albumină ascita/ser de &lt;1,1 g/dl;</li> <li>✓ concentrație scăzută de glucoză și LDH;</li> <li>✓ predominarea limfocitelor;</li> <li>✓ adenzin-dezaminază (ADA) crescută.</li> </ul> </li> </ul>	
<p><b>Tuberculoza pericardică, pericardita tuberculoasă</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apare frecvent la pacienții infectați cu HIV.</li> <li>• Debutul poate fi subacut, uneori acut cu: febră, durere retrosternală, zgomote cardiace asurzite și frecătură pericardică.</li> <li>• În multe cazuri se poate acumula eventual un revărsat, simptomele cardiovasculare și semnele de tamponadă cardiacă manifestându-se în cele din urmă.</li> <li>• Revărsatul hemoragic este frecvent.</li> <li>• Examenul radiografic, completat de cel ecocardiografic pune în evidență o cantitate mare de lichid în cavitatea pericardică. Radiologic: arcuri estompate, cord în carafa (&gt;200 ml).</li> <li>• Ecocardiografia determină: prezența de lichid = spațiu fără ecou între pericard și endocard; cantitatea de lichid și pericardul îngroșat.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revărsatul, evidențiat pe radiografia toracică, este de natură exudativă și are un număr mare de leucocite (predominant mononucleare); <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ proteine lichid/proteine ser &gt;0,5;</li> <li>✓ LDH lichid/LDH ser &gt;0,6;</li> <li>✓ glucoza scăzută față de cea din ser;</li> <li>✓ adenzindeaminaza (ADA) crescută.</li> </ul> </li> <li>• O valoare de 200 pg/l a IFN-<math>\gamma</math> are sensibilitate și specificitate de 100% în diagnosticul pericarditei tuberculoase.</li> <li>• Examenul histopatologic din fragmente bioptice de pericard, cu prezența granuloamelor,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Culturile efectuate din lichid relevă prezența <i>M. tuberculosis</i> în aproximativ 30% din cazuri, pe când biopsia are rezultate superioare.</li> <li>• Prin PCR se poate identifica rapid ADN-ul <i>M.tuberculosis</i> din doar 1 <math>\mu</math>l de lichid pericardic.</li> </ul>

		pozitiv la circa 70% din cazuri.	
--	--	----------------------------------	--

**Tabelul 9. Criterii de diagnostic în TB copilului (de suspiciune, probabilitate și de certitudine) [21, 43, 67, 69]**

<p>➤ <b>De suspiciune:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Copil contact cu o sursă confirmată sau suspectată de TB.</li> <li>• Orice copil care nu se reface complet după rujeolă sau tuse convulsivă.</li> <li>• 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.</li> <li>• Orice copil cu adenopatie superficială nedureroasă.</li> </ul>
<p>➤ <b>De probabilitate:</b></p> <p><i>Un caz suspect la care se adaugă:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Test tuberculinic pozitiv (&gt; 10 mm la copiii vaccinați BCG; &gt; 5 mm la copiii nevaccinați BCG).</li> <li>• Aspect radiologic sugestiv.</li> <li>• Rezultat BAAR pozitiv la examenul microscopic*.</li> <li>• Examen histopatologic sugestiv pentru TB.</li> </ul>
<p>➤ <b>De certitudine:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Xpert MTB/RIF pozitiv</li> <li>• Identificarea <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> prin culturi.</li> </ul>

\*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**.

### C.2.4.3. Investigații paraclinice

**Tabelul 10. Investigațiile paraclinice necesare pacientului cu TB în funcție de nivelul acordării asistenței medicale.**

Investigații paraclinice	Semne sugestive pentru TB	Nivelul acordării asistenței medicale		
		AMP	Nivelul consultativ	Staționar



	adolescenți; 21 mm și mai mare la maturi; ✓ reacția veziculonecrotică; ✓ limfangită și/sau adenopatia regională.			
<b>HRCT</b> este indicată în cazul: 1. necesității diagnosticului diferenciat; 2. aprecierii necesității tratamentului chirurgical; 3. suspecției TB P, TB EP sau TB generalizate; 4. statut HIV pozitiv al suspectului.	✓ semne de procese infiltrative, diseminate sau destructive în țesutul pulmonar; ✓ majorarea GL intratoracici; ✓ semne de pleurezie; ✓ semne de leziuni ale aparatului locomotor, tractului digestiv, sistemului genito-urinar, sistemului nervos.	<b>R</b>	<b>O</b>	<b>O</b>
<b>FBSD</b> se efectuează pentru: 1. vizualizarea și aprecierea stării mucoasei bronșice; 2. prelevarea de probe pentru examinarea ulterioară: citologică, microbiologică, micologică; 3. biopsia mucoasei bronșiale; 4. efectuarea lavajului bronșial; 5. diagnosticul diferențial cu alte patologii; 6. tratamentul unor complicații	<b>FBSD</b> identifică extinderea (difuză sau parțială) și gradul procesului inflamator: <b>Gradul I</b> – mucoasa bronșică pal-roză, acoperită cu mucus, nu sângerează, submucos se vizualizează desenul vascular evidențiat; <b>Gradul II</b> – mucoasa bronșică hiperemiată, îngroșată, sângerează, este acoperită de secret purulent sau mucopurulent; <b>Gradul III</b> – mucoasa bronșică și a traheei este îngroșată, violacee, ușor sângerează, este acoperită parțial, iar unele bronșii sunt pline de conținut purulent.	<b>R</b>	<b>O</b>	<b>O</b>
<b>Hemoleucograma</b> permite aprecierea activității procesului patologic, evidențiază prezența sindromului policitemic.	<b>Modificările în hemoleucogramă:</b> ✓ Ht >47% la femei și >52%-bărbați - reflectă o hipoxemie cronică; ✓ leucocitoza cu devierea formulei leucocitare spre stânga; ✓ limfocitoză; ✓ majorarea nivelului VSH în TB activă; ✓ sindrom policitemic (creșterea numărului de eritrocite; viscozității sanguine, majorarea nivelului hemoglobinei și hematocritului, diminuarea VSH).	<b>O</b>	<b>O</b>	<b>O</b>
<b>Examenul biochimic al sângelui</b> se efectuează pentru identificarea comorbidităților și/sau al gradului afectării țesutului hepatic.	Nivelul majorat al transaminazelor, proteinei C-reactive, glucozei etc.	-	<b>R</b>	<b>O</b>

<b>Coagulograma</b> se efectuează bolnavilor cu procese distructive masive, hemoragii pulmonare sau hemoptizie.	Nivelul deviat al indicilor coagulării sanguine.	-	<b>R</b>	<b>O</b>
<b>Testul la marcherii HIV</b> se efectuează pentru cazurile suspecte sau confirmate de TB pentru identificarea cazurilor de co-infecție.	Testul Elisa la HIV pentru determinarea anticorpilor și antigenelor p 24 - pozitiv	<b>O</b>	<b>O</b>	<b>O</b>
<b>Analiza histologică a fragmentelor de țesut</b> în cazul suspjecției TB EP (afectarea sistemului genito-urinar, ficatului etc.)	Depistarea granuloamelor caracteristice pentru procesul tuberculos	-	-	<b>O</b>
<b>Investigațiile paraclinice</b>	<b>Semnele sugestive pentru TB</b>	<b>Nivelul acordării asistenței medicale</b>		
		<b>AMP</b>	<b>Nivelul consultativ</b>	<b>Staționar</b>
<b>Testul ADA (adenozin-dezaminaza)</b> în cazul suspjecției pleureziei TB, TB abdominale.	ADA are rol central în proliferarea și diferențierea limfocitelor, în special limfocitelor T. Creșterea concentrației ADA >40U/l în lichidul pleural este predictibilă pentru etiologia TB, cu o sensibilitate de 90-100% și o specificitate de 89-100%. Specificitatea crește când ADA >50 U/l, iar raportul limfocite/neutrofile este mai mare de 0,75. Creșterea concentrației ADA >39U/l în lichidul peritoneal poate fi cauzată de TB. <b>NOTĂ:</b> Sensibilitatea ADA în lichidul peritoneal este, considerabil, mai mică la pacienții cu ciroză. Pacienții HIV infectați și pacienții care deja primesc medicamentele antituberculoase TB pot avea niveluri mai mici de ADA.	-	-	<b>O</b>
<b>Sumarul urinar</b>	De obicei este neinformativ. Uneori, la debutul patologiei: ✓ proteinurie; ✓ elemente unice de leucocite și eritrocite. Schimbările apărute sunt un indiciu pentru a suspecta un proces specific în rinichi.	<b>O</b>	<b>R</b>	<b>O</b>
<b>NOTĂ:</b> O – examinare obligatorie, R – examinare recomandată				

### C.2.4.4. Diagnosticul diferențial

*Tuberculoza* nu are simptome patognomice exclusive și este caracterizată printr-un polimorfism clinic, radiologic și morfopatologic. Multitudinea manifestărilor clinice este condiționată de dereglările funcționale ale diferitor sisteme și se îmbină cu semnele locale, provocate de modificările specifice și paraspecifice, provocând un tablou clinic pestrîț cu predominarea unor sau altor semne clinice.

**Tabelul 11. Diagnosticul diferențial al opacităților hilare.** [69, 70, 73]

Substrat morfologic	Afecțiune	Elemente de diferențiere
<b>Vasculare</b>	Variante anormale ale arterei sau venei pulmonare principale. Vase pulmonare ectatice. Șunturi stînga dreapta (DSV/ DSA) Hipoplazia pulmonară cu aneurismul arterei pulmonare principale.	Examen radiologic, HRCT cu contrastare. Ecocardiografie Doppler.
<b>Ganglionare (adenopatiile hilare)</b>	<i>Boli infecțioase:</i> bacteriene, virale, bacterii atipice, micotice și parazitare.	Examen microbiologic Remitere rapidă sub tratament etiologic
	<i>Tumorale:</i> bronhopulmonare primitive, metastatice, limfomul Hodgkin, leucemii.	Bronhoscopie Examen histopatologic Examen hematologic
	<i>Sarcoidoza</i>	Afectare concomitentă cutanată, oculară, osteoarticulară, neurologică Angiotensinconvertaza Biopsii diverse
	<i>Fibroza interstițială difuză</i>	Clinic: dispnee progresivă și febră. Sindrom funcțional respirator restrictiv. Biopsia pulmonară, lavajul bronho-alveolar (LBA) au un aspect caracteristic
	<i>Hemosideroza pulmonară idiopatică</i>	Hemoptizii repetate, anemie feriprivă cronică și fibroză interstițială difuză. În spută și în lichidul de LBA se evidențiază siderofage.
<b>Infecții bronho-pulmonare</b>	<i>Pneumonii cu localizare hilară și perihilară</i>	Ex. microbiologic. Remitere rapidă sub tratament etiologic.
<b>Opacități proiectate în hil prin</b>	<i>Tumori mediastinale</i> <i>Hipertrofie de timus</i>	Bronhoscopie.

<b>suprapunerea unor structuri anatomice de vecinătate</b>	<i>Anevrism de aortă ascendentă</i> <i>Deformări vertebrale</i>	Ecocardiografie Doppler. Examen radiologic în 2 incidente. HRCT.
--	--	--

**Caseta 22. Diagnostic diferențial [3, 28, 29, 34].**

În general, evidențierea *M.tuberculosis* în diversele produse patologice permite stabilirea diagnosticului de tuberculoză. În cazul tuberculozelor *M.tuberculosis* negative acestea trebuie diferențiate de:

<b>Tonsilită cronică</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ angine repetate în anamneză;</li> <li>✓ perioade de remisie îndelungată (tonsilita cronică);</li> <li>✓ examenul cavității bucale: amigdale hipertrofiate, acoperite cu exsudat pultaceu albicios, cremos, punctiform; sialoree;</li> <li>✓ examenul ganlionilor limfatici regionali: măriți în dimensiuni, dureroși la palpare.</li> </ul>
<b>Reumatism</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ dureri în regiunea precardiacă;</li> <li>✓ artralгии;</li> <li>✓ date obiective care confirmă afectarea aparatului cardiovascular: atenuarea bățăilor cardiace; suflul sistolic etc.;</li> <li>✓ leucocitoză, monocitoză, mărirea VSH;</li> <li>✓ probe reumatice pozitive.</li> </ul>
<b>Hepatocolecistopatii</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ dureri apărute pe nemâncate sau postprandial;</li> <li>✓ fenomene dispeptice;</li> <li>✓ hepatomegalie;</li> <li>✓ dureri la palpare.</li> </ul> <p><b>NOTĂ:</b> Diagnosticul trebuie completat prin efectuarea colecistografiei, sondajului duodenal, investigațiilor de laborator.</p>
<b>Pielonefrită</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ diagnosticul se stabilește în baza examenului instrumental și de laborator.</li> </ul> <p><b>NOTĂ:</b> De importanță primordială este efectuarea examenului microbiologic al urinei la flora nespecifică.</p>
<b>Hipertireoză</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ de obicei, la copii în perioada prepubertară;</li> <li>✓ subfebrilitate;</li> <li>✓ caracter monoton al curbei de temperatură;</li> <li>✓ pierderea ponderală nu este obligator condiționată de micșorarea poftei de mâncare;</li> <li>✓ examen obiectiv: mărirea glandei tiroide, exoftalm, adinamie, astenizare;</li> <li>✓ metabolismul bazal mărit.</li> </ul>

<b>Invazii parazitare (Helmintiaze)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ greață, vomă;</li> <li>✓ bruxism;</li> <li>✓ sialoreie;</li> <li>✓ discomfort în regiunea epigastrală;</li> <li>✓ temperatură normală;</li> <li>✓ eozinofilie marcată;</li> <li>✓ infiltrate eozinofilice în plămâni.</li> </ul> <p><b>NOTĂ:</b> Pentru confirmarea diagnosticului este necesar de efectuat analiza serologică la parazitoze intestinale; examenul maselor fecale la ouă de helminți.</p>
<b>Subfebrilitate de durată</b>	<p><b><i>Infecții cronice:</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ subfebrilitate cu caracter monoton;</li> <li>✓ mai frecvent la copiii predispuși la reacții alergice; după suportarea infecțiilor banale; după vaccinări profilactice.</li> </ul> <p><b><i>Intoxicație tuberculoasă:</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ curba de temperatură cu caracter dezechilibrat pe parcursul zilei.</li> </ul> <p><b>NOTĂ:</b> Termoneuroza este o variantă a vegetodistoniei.</p>
<b>Pneumonii</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ debut acut;</li> <li>✓ febră;</li> <li>✓ leucocitoză;</li> <li>✓ răspuns bun la tratament antibiotic;</li> <li>✓ evoluție radiologică favorabilă;</li> </ul> <p><b>NOTĂ:</b> La pacienții HIV + Pneumonia cu Pneumocistis carinii poate îmbrăca aspectul clinic al unei tuberculoze, de aceea sunt necesare investigații suplimentare (examen bronhoscopic cu lavaj bronhoalveolar și evidențierea Pneumocistis).</p>
<b>Bronșiectazii</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ tuse cu expectorație purulentă în cantitate mare;</li> <li>✓ leucocitoză;</li> <li>✓ de regulă, primele semne apar pe fundal sau după maladii respiratorii acute;</li> <li>✓ auscultativ – raluri buloase de diferit calibru;</li> <li>✓ examenul radiologic OCT relevă semne de bronșită și/sau bronșiectazii.</li> </ul> <p><b>NOTĂ:</b> Necesită examen bronhoscopic completat ulterior de examenul prin HRCT.</p>
<b>Cancer pulmonar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ imagine radiologică cavitară/nodulară.</li> </ul> <p><b>NOTĂ:</b> Este obligatoriu examenul bronhoscopic completat, ulterior, de examenul prin HRCT.</p>
<b>Abces pulmonar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ tuse cu expectorații purulente în cantitate mare;</li> <li>✓ imagine radiologică cavitară;</li> <li>✓ leucocitoză.</li> </ul> <p><b>NOTĂ:</b> Necesită examen bronhoscopic completat, ulterior, de examenul prin HRCT.</p>
<b>Astm bronșic</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ debutează preponderent în copilăria fragedă sau în adolescență;</li> <li>✓ debutul frecvent precedat de alte semne atopice: dermatită atopică, rinită alergică etc. (marșul atopic);</li> <li>✓ anamneza alergologică pozitivă la membrii familiei;</li> <li>✓ prevalează accesele nocturne și/sau matinale;</li> <li>✓ eozinofilie sangvină și/sau în spută;</li> <li>✓ majorarea nivelului imunoglobulinei (Ig) E totale și/ sau Ig E</li> </ul>



	specifice cu alergeni în serul sangvin; ✓ la spirometrie semne de obstrucție, reversibilă după administrarea preparatelor bronholitice; ✓ examen radiologic OCT: la debutul bolii - fără modificări, în evoluția îndelungată – semne de emfizem pulmonar, pneumoscleroză bazală.
--	--

**Tabelul 12. Diagnosticul diferențial al complexului tuberculos primar în stadiul pneumonic cu pneumonie.**

criterii	Tuberculoza	Pneumonia
<b>Debutul</b>	Lent	Acut Precedează bronșita, amigdalita
<b>Temperatura</b>	Subfebrilă, sau febrilă în orele serii. Diferența între seară și dimineață mai mare > de 1° C	Febrilă, de tip continuu
<b>Tusea</b>	Neînsemnată cu expectorații mici	Pronunțată cu expectorații seropurulente
<b>Contact cu bolnav de TB</b>	Da	Nu
<b>Starea generală</b>	Frecvent satisfăcătoare	Gravă
<b>Herpes labial și nazal</b>	Nu	Da
<b>Datele auscultative</b>	Scunde	Raluri multiple
<b>Localizarea procesului</b>	Segmentele apicale, anterioare	Segmentele bazale, frecvent bilateral
<b>Hemoleucograma</b>	Leucocitoză moderată cu deviere spre stânga. Limfocitopenie. VSH puțin accelerată.	Leucocitoză pronunțată cu deviere spre stânga. VSH accelerată.
<b>Xpert MBT/RIF</b>	Pozitiv	Negativ
<b>BAAR în sputa</b>	Pozitiv	Negativ
<b>Tratamentul nespecific</b>	Ineficient sau dinamica negativă a maladiei	Dinamica maladiei pozitivă.

**Tabelul 13. Diagnosticul diferențial al LCR.**

Caracteristica LCR	Norma	Meningita TB	Meningita virală	Meningita bacteriană
<b>Culoarea</b>	incolor	incolor	incolor	galben-verzuie
<b>Transparența</b>	transparent	opalescent	transparent	turbure
<b>Presiunea (mm H<sub>2</sub>O)</b>	80 - 200	250 - 300	250 - 300	400

<b>Proteine (g/l)</b>	0,15 – 0,33 (sau mai puțin de 1% din concentrația proteinelor serice)	1,0 – 4,0	0,66 – 1,0	1,0 – 5,0
<b>Celule (1 ml)</b>	5 - 7	200 - 700	300 - 900	1000 – 25000
<b>limfocite</b>	5	60 – 70%	80%	15%
<b>neutrofile</b>	2	30 – 40%	20%	85%
<b>Glucosa (mmol/l)</b>	3,3-4,4 mmol/l (sau $\geq$ 60% din concentrația glucozei plasmatice)	< 50% din concentrația glucozei plasmatice	Norma	< 50% din concentrația glucozei plasmatice
<b>Cloruri (g/l)</b>	7,0 – 7,5	2,0 – 3,0	7,0	7,0
<b>Reacția Pandey</b>	0	+++	0/+	+++
<b>Pânză de fibrină</b>	Nu	Frecvent „Pânză de păianjen”	Rar	Rar
<b>Examenul microbiologic <i>M.tuberculosis</i></b>	negativ	50% de cazuri pozitive	negativ	negativ
<b>XpertMTB/RIF</b>	negativ	pozitiv	negativ	negativ

Tabelul 14. Elemente de diagnostic diferențial în pleurezia TB [3, 4, 20, 28, 34, 48].

Etiologie	Clinic	Radiologic	Aspect lichid	Proteine g/l	LDH UI/l	Glucoza mmol/l în ser sau g/l lichid pleural	Alte teste	Diagnostic pozitiv
<b>Tuberculoza</b>	Acut <i>sau</i> insidios Febră Tuse Junghi	Lichid moderat Unilateral Mobil Leziuni parenchimatose (30%)	Seros 5000limfocite/ml Limfocite > 80% în perioada de stare (la debut predomină pmn, iar la vindecare eozinofilele)	> 30 g/l	700 LDH pleural/ LDH seric > 0,6	Egală <i>sau</i> 0,60 (1,1 mmol/l)	Lizozimul ADA > 40 U/l	Granulom tuberculos la biopsie (lichid sau fragment) Test Xpert MBT/RIF pozitiv Microscopia lichid pozitivă Cultură lichid pozitivă
<b>Micoplasma</b>	Acut Tuse Cefalee Mialgii	Lichid moderat Unilateral Infiltrat pulmonar în lobii inferiori	Seros 600-6000 Monocite	18-49	700	Egală	Cultura pozitivă în spută sau lichid	Cultură lichid pozitivă Efect pozitiv la tratament cu eritromicină
<b>Virală</b>	Acut Dureri Toracice după Sindrom	Lichid puțin, localizat unilateral Infiltrat	Seros Până la 6000 Mononucleare	32-49	700	Egală	Serologie pozitivă	Resorbție rapidă

	viral	pulmonar (±) Adenopatie hilară (±)						
<b>Parapneumo- nică</b>	Pneumonie	Lichid moderat De aceeași parte Tendință spre închistare	Tulbure <i>sau</i> purulent 20000 (200- 100000) pn	45	1000	0,40	Hemocultură	Supurație bacteriană Lichid ph mic Glucoză Lactatdehidrogen ază
<b>Neoplazică</b>	Principală cauză de pleurezie la adulții peste 60 de ani Insidios Dispnee Tuse Scădere în greutate	Unilaterală Bilaterală Evoluează cu lichid în cantitate mai mare și cu tendință de refacere rapidă după evacuare	Seros <i>sau</i> Hemoragic 2500- 4000 mononucleare	40 (18-20)	300	Egală <i>sau</i> 0,60(1,7 mmol/l)	Citologie Bronhoscopie Alte biopsii	Citologie Biopsie pleurală Alte localizări Celule mezoteliale alterate („inel cu pecete”), celule neoplazice, hematii
<b>Mezoteliom</b>	Bărbați mai tineri de 60 de ani (asbest) Dureri toracice	Abundentă Unilaterală Ct: pleura viscerală cu îngroșări	Seros Hemoragic 5000 Mononucleare	35-55	600	Egală <i>sau</i> 0.60 (3,9 mmol/l)	Acid hialuronic în lichid	Examen histologic fragment Acid hialuronic

	Dispnee	neregulate (bodeluri)						
<b>Pancreatică</b>	Dureri abdominale Vărsături Febră	Unilaterală sub (60%) Bilaterală (10%)	Tulbure ± hemoragic 1000-50000 Pn	Exsudat	Exsudat	Egală	Amilază serică	Amilază Lichid pleural

**Caseta 23. Pașii obligatorii în conduita pacientului cu TB [8, 13, 21, 23, 27, 51, 69].**

- Estimarea riscului;
- Determinarea severității TB;
- Investigarea obligatorie privind criteriile de spitalizare;
- Diagnosticul maladiilor concomitente (DZ, IReC, insuficiența cardiacă, neoplazii, etilism cronic, narcomanie, deficit ponderal, infectia HIV etc.);
- Elaborarea unui algoritm de tratament individual.

### C.2.4.5. Criteriile de spitalizare

**Tabelul 15. Spitalizarea și externarea pacienților cu tuberculoză în staționarele de fiziopneumologie.**

<i>Criterii pentru spitalizare</i>	<i>Criterii pentru externare</i>
<p><b>Indicații asociate cu procesul tuberculos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Tuberculoza pulmonară cu complicații (hemoptizie, pneumotorax spontan, pleurezie exudativă, etc.), care necesită supraveghere medicală și terapie intensivă;</li> <li>✓ Procese extinse a tuberculozei pulmonare și TB extrapulmonare, care necesită administrare parenterală a majorității medicamentelor antituberculoase, în asociere cu tratamentul local și tratament intens patogenetic;</li> <li>✓ Stările, care necesită manipulări medicale asociate cu supravegherea și controlul după efectuarea procedurii (puncție pleurală, colapsoterapie, etc.);</li> <li>✓ Tuberculoza meningelor și a sistemului nervos central;</li> <li>✓ Necesitatea de a utiliza tehnici speciale, inclusiv intervenții chirurgicale, pentru tratamentul tuberculozei pulmonare sau extrapulmonare;</li> <li>✓ Cazurile de tuberculoză, care necesită corectarea schemei de tratament (intoleranță a preparatele antituberculoase, reacții adverse grave, boli concomitente) care nu poate fi realizată în condiții de ambulatoriu;</li> <li>✓ Situațiile în care este pusă în pericol viața pacientului sau care au acest potențial, ce necesită supraveghere medicală continuă.</li> </ul> <p><b>Indicații asociate cu prezența bolilor și stărilor concomitente care necesită tratament spitalicesc și/sau agravează grav evoluția tuberculozei (atâta timp cât boala concomitentă/condiția necesită un tratament spitalicesc/monitorizare):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Infecția HIV;</li> <li>✓ Diabet zaharat;</li> <li>✓ Boli psihice;</li> <li>✓ Alte maladii în perioada de exacerbare, care necesită tratament spitalicesc și/sau agravează grav evoluția tuberculozei;</li> <li>✓ Necesitatea de utilizare tehnicilor speciale, inclusiv chirurgicale, pentru tratamentul bolilor și stărilor concomitente la pacienți TB.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Reducerea sindromului de impregnare infecțioasă (temperatura corpului normală sau subfebrilitate minimă, stabilitatea hemodinamicii, lipsa manifestărilor neurologice, etc.);</li> <li>✓ Reducerea sindromului bronhopulmonar (reducerea intensității tusei cu micșorarea expectorațiilor, lipsa dispneei în repaus sau efort minim);</li> <li>✓ Reducerea intensității emisiei de bacili;</li> <li>✓ Stabilirea schemei de tratament conform TSM și toleranței.</li> </ul>

<p><b>Indicații referitoare la necesitatea examinărilor de diagnostic:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Necesitatea utilizării unor metode speciale (invazive, chirurgicale, care pot fi urmate de reacții adverse sau risc de urgență pe timpul efectuării lor sau corelate cu starea de sănătate a pacientului) pentru diagnostic și diagnostic diferential al tuberculozei pulmonare și tuberculozei extrapulmonare, impunând supraveghere medicală care nu poate fi efectuată în ambulatoriu.</li> </ul> <p><b>Indicații relative:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Indicație relativă este necesitatea tratamentului simultan a bolilor concomitente, în special care agravează grav evoluția tuberculozei (diabet zaharat, boli pulmonare obstructive, maladiile care necesită tratament îndelungat cu hormoni, etc.), în perioada de exacerbare.</li> <li>✓ Pacienții TB vârstnici cu boli ale sistemului cardiovascular și cu capacitatea redusă de adaptare a organismului, care necesită o selectare individuală de medicamente antituberculoase.</li> </ul>	
<p><b>Internarea bolnavilor se va realiza în:</b></p>	<p><b>Prin intermediul:</b></p>
<p style="text-align: center;"><b>Instituția medicală:</b></p>	
<p>IMSP IFP „Chiril Draganiuc”</p>	<p>Secția consultativă a IMSP IFP „Chiril Draganiuc”</p>
<p>IMSP SCMF, municipiul Chișinău</p>	<p>Secția consultativă a IMSP IFP „Chiril Draganiuc” Ftiziopneumologul din cadrul AMT-urilor</p>
<p>IMSP SCM, Departamentul de Ftiziologie, municipiul Bălți</p>	<p>Secția consultativă a IMSP IFP „Chiril Draganiuc” Dispensarul Ftiziopneumologie Balti</p>

<i>Criteria pentru spitalizare</i>	<i>Criteria pentru externare</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Toți copiii și adolescenții cu tuberculoză activă pentru faza intensivă a tratamentului.</li> <li>Toți copiii cu complicații postvaccinale BCG cu evoluție medie și gravă.</li> <li>În caz de condiții agravate la domiciliu sau toleranță dificilă la medicamentele antituberculoase, finalizarea tratamentului în condiții de staționar.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lichidarea sindromului de impregnare infecțioasă.</li> <li>Lichidarea sindromului bronhopulmonar.</li> <li>Conversia sputei.</li> </ul>
<b><i>Internarea bolnavilor se va realiza în:</i></b>	<b><i>Prin intermediul:</i></b>
<b>Instituția medicală:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Secția copii, IMSP SCMF, municipiul Chișinău</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Secția consultativă a IMSP IFP „Chiril Draganiuc”;</li> <li>Ftiziopneumologul din cadrul AMT-urilor.</li> </ul>

### C.2.5. Tratamentul și monitorizarea pacienților cu tuberculoză

#### **Caseta 24. *Tratament medicamentos antituberculos: scop și obiective.***

- Vindecarea pacienților TB.
- Reducerea riscului de dezvoltare a recidivelor.
- Prevenirea deceselor.
- Prevenirea dezvoltării și transmiterii TB drogrezistente.
- Prevenirea complicațiilor.
- Reducerea transmiterii TB altor persoane.

#### **Caseta 25. *Tratament medicamentos antituberculos: principii generale.***

- Administrarea tratamentului antituberculos se va începe numai după colectarea materialului biologic (sputa) pentru efectuarea examenului microbiologic.
- Se va respecta regularitatea și continuitatea asigurării cu medicamente antituberculoase pentru întreaga durată a tratamentului.
- Administrarea medicamentelor antituberculoase se va realiza de către personalul instruit (staționar sau ambulator).
- Administrarea medicamentelor antituberculoase se va realiza sub directă observație (DOT) pe toată durata de tratament.
- Fiecare priză a medicamentelor administrate de către pacientul cu tuberculoză va fi înregistrată în Fișa de tratament TB 01 (caseta 71).

#### **Caseta 26. *Particularitățile schemei terapeutice la copil [21, 26, 27, 52, 66, 67, 69]***

- Boala este consecința primo-infecției TB.
- Sunt mai frecvente formele extrapulmonare, (în comparație cu alte categorii de vârstă), motiv pentru care se vor folosi medicamente cu penetrabilitate bună în diverse țesuturi și care au capacitatea de a traversa meningele.
- Formele cele mai frecvente de boală sunt cele cu leziuni cazeoase închise și cu un număr relativ mic de MBT.
- La copii, infectarea cu MBT rezistentă se produce de la adulți (drogrezistența primară).



- Copilul, în comparație cu adultul, tolerează doze mai mari/kg masa corporală și dezvoltă mai rar reacții adverse. Cele mai frecvente reacții adverse la copil sunt *cele hepatice* și se înregistrează în special la malnutriți, când doza de izoniazidă depășește 10 mg/kg/zi.
- La vârste mici, dozarea este dificilă, deoarece nu există, în general, forme de prezentare pediatrică, motiv pentru care se recurge de multe ori la sfărâmarea sau pregătirea magistrală a unor suspensii, ceea ce comportă riscul unei biodisponibilități necorespunzătoare.
- Dozele terapeutice trebuie ajustate în funcție de creșterea în greutate.

**Caseta 27. Principii generale pentru scrierea schemei și regimului de tratament:**

- Pentru indicarea medicamentului anti-TB se va utiliza abrevierea acestuia.
- Fazele de tratament vor fi separate prin bară.
- Numărul indicat înaintea fiecărei faze de tratament va indica numărul de luni de tratament pentru fiecare fază respectiv.
- Numărul indicat în subscript după literă indica regimul (cifra 3 – regim intermitent, lipsa cifrei – regim zilnic).
- Medicamentele anti-TB combinare se vor indica în paranteze.
- Medicamentele anti-TB de linia a doua se vor indica prin cratimă. Se va respecta următoarea consecutivitate: medicamente injectabile, apoi fluorquinolonele, alte medicamente de linia a doua. Medicamentele de linia întâi se vor indica la urmă.

### C.2.5.1 *Tratamentul tuberculozei sensibile*

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

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

#### **Caseta 28. *Tratament medicamentos antituberculos: principii .***

- Administrarea tratamentului antituberculos se va începe numai după colectarea materialului biologic (sputa) pentru efectuarea examenului microbiologic.
- Regimul de tratament va fi standardizat, 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.

#### **Caseta 29. *Durata tratamentului medicamentos [1, 34, 36, 42, 47, 50, 56].***

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

- **Faza intensivă** - durează 2-3 luni, se poate prelungi la indicații clinice:
  - ✓ 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 funcție de criteriile de internare și de externare);
  - ✓ scopul tratamentului în faza intensivă este: debacilarea 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, în funcție de 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 funcție de localizarea afecțiunii, extinderea și evoluția procesului (tabelul 2).

#### **Caseta 30. *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 2).

**Tratament standartizat** – 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**, pe toată durata tratamentului cu DOT.

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.

**Tabelul 15. 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) <sup>a</sup>	300
Rifampicina (R)	15 (10-20)	600
Pirazinamida (Z)	35 (30-40)	
Etambutol (E)	20 (15-25)	

<sup>a</sup>Limita superioară a intervalului pentru doza Isoniazidei este valabilă pentru copiii mai mici; cu cât copiii cresc mai mari limita inferioară a intervalului de dozare devine mai corespunzătoare.

Vârsta mică influențează metabolizarea medicamentelor: o anumită doză de medicament în mg/kg, atunci când este administrată la un copil (cu vârsta de până la 5 ani), nu poate ajunge la același nivel în sânge, ca atunci când se administrează la un 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 eficace.

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

**Tabelul 16. Scheme și regim de administrare a tratamentului antituberculos**

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

**NOTĂ:** La populațiile cu niveluri ridicate de rezistență la izoniazidă cunoscută sau suspectată, pacienții Caz Nou pot primi HRE în faza de continuare ca alternativă acceptabilă la HR

(recomandare condiționată, dovezi insuficiente, aviz al experților).

### **Caseta 31. Monitorizarea și evaluarea rezultatelor de tratament.**

- Pacienții cu tuberculoză care urmează cura de tratament trebuie supuși monitorizării pentru evaluarea răspunsului la tratament prin:
  - ✓ determinarea administrării regulate a medicamentelor antituberculoase;
  - ✓ aprecierea toxicității medicamentelor antituberculoase și reacțiilor adverse;
  - ✓ persistența și/sau reapariția simptomelor pentru tuberculoză;
  - ✓ determinarea întreruperilor la tratament.
- 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 simptome sugestive TB, apariția reacțiilor adverse sau întreruperilor de tratament cu raportare imediată MF și/sau FP.

### **C.2.5.1.1. Monitorizarea tratamentului TB sensibilă.**

Rezultatele tratamentului la copii sunt, în general bune, cu condiția că tratamentul începe prompt și aderența se menține până la finalizare. Riscul apariției reacțiilor adverse grave la copiii în asociere cu utilizarea schemelor de tratament recomandate este foarte mic.

### **Caseta 32. Criterii de evaluare a tratamentului antituberculos la copii:**

- În mod ideal, fiecare copil trebuie evaluat, cel puțin la următoarele intervale:
  - ✓ 2 săptămâni după inițierea tratamentului;
  - ✓ la sfârșitul fazei intensive;
  - ✓ la fiecare 2 luni, până la încheierea tratamentului.

#### **Evaluarea trebuie să includă, cel puțin:**

- ✓ evaluarea simptomelor,
  - ✓ evaluarea aderenței pacienților la tratament,
  - ✓ apariția reacțiilor adverse,
  - ✓ măsurarea masei corporale.
- Dozele trebuie ajustate la orice creștere în greutate.
  - Aderarea trebuie să fie evaluată prin revizuirea fișei de tratament.
  - O probă de spută pentru microscopie la 2 luni de la inițierea tratamentului trebuie obținută de la orice copil care a fost cu frotiu-pozitiv la diagnostic.
  - Un copil care nu răspunde la tratamentul anti-TB necesită evaluare mai departe. Acest copil poate avea TB drogerezistentă, o complicație neobișnuită a TB pulmonare, o boală pulmonară de altă etiologie sau probleme cu aderența la tratament.

**Tabelul 17. Tipuri de monitorizare.**

<b>Tip</b>	<b>Modalitate/ frecvența</b>
<b>Monitorizarea clinică</b>	<b>În timpul fazei intensive</b> – zilnic, dacă pacientul este spitalizat și cel puțin o dată pe săptămână, dacă urmează tratament în condiții de ambulator, până când tratamentul va fi bine tolerat de către pacient (stabilizat), apoi lunar. <b>În timpul fazei de continuare</b> - lunar și la necesitate în caz de indicații medicale.

<b>Aderența la tratament și toleranța</b>	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 depistate la pacient între consultări.
<b>Monitorizarea microbiologică</b>	Vezi Tabelul 18.
<b>Masa corporală</b>	La inițierea tratamentului, apoi lunar (sau la necesitate, după caz).
<b>Înălțimea</b>	La inițierea tratamentului (pentru aprecierea IMC).
<b>Examenul radiologic</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ La inițierea tratamentului;</li> <li>✓ La finele fazei intensive;</li> <li>✓ La finele tratamentului.</li> </ul> <b>NOTĂ:</b> În unele cazuri, la necesitate, după indicații medicale, în funcție de severitatea și dinamica procesului.
<b>Monitorizarea și înregistrarea reacțiilor adverse</b>	Instruirea pacienților și a personalului care asigură DOT întru recunoașterea simptomelor reacțiilor adverse și comunicării la apariția acestora medicului MF și/sau FP .

**Tabelul 18. Monitorizarea microbiologică.**

<b>Tip pacient</b>	<b>Perioada de examinare</b>	<b>Pașii pentru examinare:</b>
<b>Caz nou</b>	<b>2 luni</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Examenul microscopic;</li> <li>• În caz că rezultatul la microscopie va fi negativ se va efectua examenul prin cultură (metoda LJ);</li> <li>• În caz că examenul microscopic va fi pozitiv se va efectua examenul prin culturală (metoda MGIT);</li> <li>• În caz că rezultatul va fi pozitiv prin metoda culturală se va efectua testul TSM pentru aprecierea sensibilității la linia întâi.</li> </ul>
	<b>3 luni</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul>
	<b>5 luni</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Examenul microscopic;</li> <li>• În caz că rezultatul la microscopie va fi negativ se va efectua examenul prin cultură (metoda LJ);</li> <li>• În caz că examenul microscopic va fi pozitiv se va efectua examenul prin cultură (metoda MGIT);</li> <li>• În caz că rezultatul va fi pozitiv, prin metoda culturală se va efectua testul TSM pentru aprecierea sensibilității la linia întâi;</li> <li>• Dacă cel puțin un rezultat va fi pozitiv, cazul va fi evaluat cu rezultatul „eșec”.</li> </ul>
	<b>6 luni / finalizare tratament</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Examenul microscopic;</li> <li>• În caz că rezultatul la microscopie va fi negativ se va efectua examenul prin cultură (metoda LJ);</li> <li>• În caz că examenul microscopic va fi pozitiv se va efectua examenul prin cultură (metoda MGIT);</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• În caz că rezultatul va fi pozitiv prin metoda culturală se va efectua testul TSM pentru aprecierea sensibilității la linia întâi</li> <li>• Dacă cel puțin un rezultat va fi pozitiv cazul va fi evaluat cu rezultatul „eșec”;</li> <li>• În cazul prelungirii tratamentului mai mult de 6 luni, examinările microbiologice se vor efectua după indicațiile medicale.</li> </ul>
<b>Retratament:</b>	<b>3 luni</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Examenul microscopic;</li> <li>• În caz că rezultatul la microscopie va fi negativ se va efectua examenul prin cultură (metoda LJ);</li> <li>• În caz că examenul microscopic va fi pozitiv se va efectua examenul prin cultură (metoda MGIT);</li> <li>• În caz că rezultatul va fi pozitiv prin metoda culturală se va efectua testul TSM pentru aprecierea sensibilității la linia întâi.</li> </ul>
	<b>4 luni</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se va repeta examenul microscopic și cultural (analogic examinărilor de la 2 luni) dacă cel puțin un rezultat al examenelor efectuate la trei luni a avut rezultat pozitiv.</li> </ul>
	<b>6 luni</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Examenul microscopic;</li> <li>• În caz că rezultatul la microscopie va fi negativ se va efectua examenul prin cultură (metoda LJ);</li> <li>• În caz că examenul microscopic va fi pozitiv se va efectua examenul prin cultură (metoda MGIT);</li> <li>• În caz că rezultatul va fi pozitiv prin metoda culturală se va efectua testul TSM pentru aprecierea sensibilității la linia întâi.</li> <li>• Dacă cel puțin un rezultat va fi pozitiv cazul va fi evaluat cu rezultatul „eșec”.</li> </ul>
	<b>8 luni / finalizare tratament</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Examenul microscopic;</li> <li>• În caz că rezultatul la microscopie va fi negativ se va efectua examenul prin cultură (metoda LJ);</li> <li>• În caz că examenul microscopic va fi pozitiv se va efectua examenul prin cultură (metoda MGIT);</li> <li>• În caz că rezultatul va fi pozitiv prin metoda culturală se va efectua testul TSM pentru aprecierea sensibilității la linia întâi;</li> <li>• Dacă cel puțin un rezultat va fi pozitiv cazul va fi evaluat cu rezultatul „eșec”;</li> <li>• În cazul prelungirii tratamentului mai mult de 8 luni, examinările microbiologice se vor efectua după indicațiile medicale.</li> </ul>
<p><b>NOTĂ:</b> Dacă examenul microscopic este negativ, dar procesul specific progresează, atunci se va proceda ca în cazul examenului microscopic pozitiv.</p>		

### C.2.5.1.2 Monitorizarea reacțiilor adverse la medicamentele antituberculoase

#### Caseta 33. *Supravegherea reacțiilor adverse:*

- Informarea pacienților despre reacțiile adverse posibile.
- Depistarea reacțiilor adverse posibile.
- Consultul medicului oftalmolog, ORL, la necesitate.

- Examenul clinic și paraclinic.

**Caseta 34. Principii generale ale monitorizării reacțiilor adverse la medicamentele antituberculoase.**

- Riscurile și beneficiile fiecărui medicament trebuie să fie luate în considerație, cu atenție la proiectarea unui regim. Persoanele care au grijă de aceștia, trebuie să fie conștiente de posibilele reacții adverse și să raporteze imediat, dacă apar.
- Monitorizarea clinică privind reacțiile adverse trebuie făcută la fiecare vizită. Investigații speciale să fac în funcție de profilul reacțiilor adverse al medicamentelor utilizate.
- Cea mai importantă reacție adversă este dezvoltarea hepatotoxicității, care poate fi cauzată de Isoniazida, Rifampicina sau Pirazinamida. Mărirea ușoară asimptomatică a enzimelor hepatice serice (până la cinci ori mai mare, decât valorile normale) nu este o indicație de a stopa tratamentul. Cu toate acestea, apariția sensibilității hepatice, hepatomegalie sau icter trebuie să determine o investigație a nivelelor serice ale enzimelor hepatice și oprirea imediată a tuturor medicamentelor cu potențial hepatotoxic.
- Semnele precoce ale toxicității etambutolului pot fi testate la copilul mai mare prin discriminare rosu-verde.
- Medicamentele antituberculoase de linia a doua nu sunt absolut contraindicate copiilor, excepție ar fi cazurile de hipersensibilitate sau reacție adversă gravă documentată.
- Monitorizarea regulată a greutateii corporale este importantă: dozele medicamentelor au nevoie de ajustare regulată cu creșterea masei corporale a copilului.
- Audiometria de bază și testele lunare auditive sunt obligatorii în cazul în care copilului i se administrează un medicament injectabil din Grupul 2 (în special, dacă aminoglicozidele sunt administrate pe o perioadă îndelungată), deoarece există riscul ototoxicității. Acest lucru este deosebit de important la pacienții cu risc ridicat, care sunt diabetici, care trăiesc cu HIV sau au insuficiență renală.

**Tabelul 19. Evaluarea rezultatelor de tratament pentru cazurile cu TB sensibilă [71]:**

Categorie	Descriere
<b>Vindecat</b>	Pacient 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.
<b>Tratament încheiat</b>	Pacientul cu tuberculoză care a urmat o cură completă de tratament, dar care nu are criteriile pentru evaluare „eșec” și nu are nici o 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.
<b>Eșec</b>	Pacientul cu tuberculoză care rămâne sau devine pozitiv la examennul sputei (microscopie și/sau cultură), la 5 luni sau mai târziu de tratament.
<b>Pierdut din supraveghere</b>	Pacientul cu tuberculoză care a întrerupt administrarea tratamentului antituberculos pentru 2 luni consecutive sau mai mult. <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ pierdut din supraveghere/alte cauze;</li> <li>✓ pierdut din supraveghere/plecat temporar din țară;</li> <li>✓ pierdut din supraveghere/ plecat definitiv din țară.</li> </ul>

Categorie	Descriere
<b>Deces</b>	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"> <li>✓ deces prin progresarea tuberculozei;</li> <li>✓ deces din altă cauză.</li> </ul> Cazurile diagnosticate post-mortem vor fi evaluate decedate de tuberculoză.
<b>Transfer</b>	Pacientul cu tuberculoză care a fost transferat pentru continuarea tratamentului în altă instituție de evidență
<b>Neevaluat</b>	Pacientul cu tuberculoză căruia nu i s-a stabilit rezultatul tratamentului (cu acest rezultat se vor evalua doar cazurile de eliberare din sistemul penitenciar care încă nu au finalizat tratamentul).

### C.2.5.2. Tratamentul tuberculozei extrapulmonare

#### Caseta 35. *Tactici de tratament ale tuberculozei cu localizare extrapulmonară [67, 69].*

**Tuberculoza extrapulmonară** se va trata analogic tuberculozei pulmonare cu abordare terapeutică multidisciplinară.

#### **Meningita tuberculoasă:**

- ✓ Etambutolul va fi înlocuit cu Amikacina\*.
- ✓ Corticoizii se recomandă de rutină, cu excepția cazurilor cu rezistență la medicamente.
- ✓ Tratamentul unui pacient cu presupusa meningită TB MDR este complicat, deoarece multe medicamente de linia a doua nu au o penetrare adecvată în LCR.
- ✓ Isoniazida, Pirazinamida, Protionamida/ Etionamida și Cicloserina, toate au o bună penetrare în lichidul cefalorahidian,
- ✓ Kanamicina\*, Amikacina și Streptomycinum\* penetrează în SNC numai în prezența inflamației meningeale. Pătrunderea Capreomicinei este mai puțin studiată și nu este bine determinată.
- ✓ Fluorochinolonele au penetrare în LCR variabilă, Moxifloxacina este considerată a avea o mai bună penetrare în baza studiilor pe animale.
- ✓ Linezolid penetrează în SNC și a fost utilizat în tratamentul meningitei.
- ✓ Imipenem are penetrare bună în SNC, dar copiii cu meningita tratați cu Imipenem pot avea rate ridicate de convulsii, astfel, Meropenem este preferat pentru meningita la copii.
- ✓ PAS și Etambutol au penetrare slabă sau nu penetrează în SNC.
- ✓ Nu există date privind penetrarea în sistemului nervos central a Clofaziminei\* sau Claritromicinei.

#### **Tuberculoza osteoarticulară**

- ✓ Tratamentul chirurgical sau ortopedic se va asocia, la necesitate, tratamentului standardizat.
- ✓ La necesitate tratamentul chirurgical sau ortopedic.

#### **Pericardita tuberculoasă**

- ✓ Se recomandă terapie standardizată cu asocierea corticoterapiei, excepție cazurile cu rezistență la medicamente.

#### **Tuberculoza ganglionilor limfatici periferici**

- ✓ Datorită penetrației dificile a medicamentelor antituberculoase la nivelul maselor cazeoase (caracteristica morfopatologică a leziunilor din TB ganglionară), tratamentul poate fi prelungit până la 9 luni.
- ✓ La necesitate se va asocia tratamentul local.
- ✓ În cazul ganglionilor limfatici mari, fluctuanți se recomandă tratament chirurgical

#### **Empiemul tuberculos**

- ✓ Necesită asocierea tratamentului medicamentos antituberculos cu cel chirurgical.



### C.2.5.3. Tuberculoza drogrezistentă

#### Caseta 36. Tuberculoza drogrezistentă: principii generale

- Tuberculoza drogrezistentă include cazurile cu tuberculoză monorezistentă, polirezistentă, multidrogrezistentă, rezistență extinsă.
- Diagnosticul pentru cazurile de tuberculoză cu drogrezistență 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. Tratamentul TB DR la copii se conduce de aceleași principii și utilizează aceleași medicamente de linia a doua ca și în tratamentul la adulți, deși duratele optime de regimuri nu sunt cunoscute.
- Copiii cu TB MDR sunt tratați într-un mod similar ca adulții cu TB MDR. O diferență este aceea că practic nu este posibilă confirmarea și TSM, astfel încât tratamentul empiric, adesea este necesar pentru copiii cu diagnosticul prezumtiv de TB MDR.
- Deciziile privind inițierea tratamentului, modificarea schemei/regimului și evaluarea cazului cu TB DR vor fi luate de către Comitetul de Management al TB DR. (Anexa 17)

#### C.2.5.3.1. Tuberculoza mono/polirezistentă

##### Caseta 36. Durata tratamentului antituberculos pentru tuberculoza cu mono/polirezistență [50].

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

- ✓ Faza intensivă: de la 2 la 6 luni, în funcție de schema recomandată și răspunsul clinic;
- ✓ Faza de continuare: de la 4 la 12 luni, în funcție de schema recomandată;

**Durata totală de tratament: de la 6 la 18 luni, în funcție de schema și regimul recomandat.**

##### Caseta 37. Tratament antituberculos pentru TB cu mono/polirezistență: scheme și regim.

Pacienții cu mono- și polirezistență vor fi tratați conform regimurilor de tratament, reieșind din tipul rezistenței. (tabelul nr.16)

**Regimul de administrare a medicamentelor antituberculoase – ZILNIC pe toată durata tratamentului cu DOT.**

**Tabelul 20. Scheme și regim de tratament pentru tuberculoza cu mono/polirezistență [50].**

Tip de drogrezistență	Schema /regim de tratament recomandat	Durata tratamentului (nr. luni)	Comentarii
H (±S)	R, Z și E (+/- FQ)	6 – 9	-
H și E (+/- S)	R, Z, Am și FQ	9 – 12	În cazurile grave, cu procese extinse, se recomandă administrarea amicacinei timp de 3 luni.
H, E, Z, (±S)	R, FQ, + Eth, + un preparat injectabil de linia a doua în	18	Un curs mai mare (6 luni) cu un medicament antituberculos injectabil de linia a doua poate consolida regimul

	primile 2 - 3 luni (+/- Z)		pentru pacienții cu procese extinse; În cazul în care rezultatele examenelor prin cultură se păstrează pozitive mai mult de două luni, se va repeta TSM la medicamentele anti-TB de prima și a doua linie.
<b>R mono – sau polirezistența</b>	Schema și regimul complet pentru tratamentul TB MDR + H (tabelul 16).		

**Caseta 38. Recomandări pentru utilizarea testului Xpert MTB/RIF, în scopul detectării rezistenței la Rifampicină.**

- Se va utiliza pentru a detecta rezistența Rifampicinei în timpul tratamentului și nu pentru monitorizarea eficacității tratamentului;
- Testul Xpert MTB/RIF în timpul tratamentului se va efectua doar la pacienții care au inițiat tratamentul pentru tuberculoza mono/polirezistentă;
- Testul Xpert MTB/RIF se va efectua în primele 3 luni de tratament:
  - ✓ 0 luni (la inițierea tratamentului pentru TB mono/polirezistentă);
  - ✓ 2 luni;
  - ✓ 3 luni.
- În caz în care se constată rezistență la Rifampicină, cazul va fi notificat cu MDR TB prezumtiv, cu urmarea algoritmului respectiv.

**Caseta 39. Monitorizarea și evaluarea rezultatelor de tratament, TB mono/polirezistentă.**

Monitorizarea, supravegherea tratamentului și evaluarea rezultatelor de tratament se va efectua analogic tuberculozei sensibile, în cazurile când schemele de tratament vor conține doar medicamente antituberculoase de linia întâi și analogic tuberculozei multidrogrezistenței, în cazurile când schemele de tratament vor conține și medicamente antituberculoase de linia a doua.

**C.2.5.3.2. Tuberculoza multidrogrezistentă și tuberculoza extinsă [26, 27, 38, 40, 48, 63, 66, 67, 69].**

**Caseta 40. Risc major pentru TB DR/MDR.**

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

<b>Bolnavi TB cu risc major pentru TB DR/MDR</b>	<b>Persoane cu risc major pentru TB DR/MDR</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eșec din retratament cu medicamente anti-TB de linia întâi;</li> <li>• Caz nou de tuberculoză care provine din contactul cu TB MDR;</li> <li>• Eșec din caz nou la tratament cu medicamente anti-TB de linia întâi;</li> <li>• Pacienții cu sputa BAAR pozitivă la II-a sau a III-a lună de tratament;</li> <li>• Recidivele cu tuberculoză;</li> <li>• Pierduți din supraveghere pentru</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contactii cu bolnavii TB DR/MDR;</li> <li>• Persoane HIV-infectate;</li> <li>• Comorbidități care favorizează tranzitul rapid sau malabsorbția;</li> <li>• Rezidenți din cadrul instituțiilor cu prevalență înaltă la TB DR: instituțiilor specializate FP, închisori, aziluri, etc.</li> </ul>

tratamentul anti-TB; • Tratament anterior cu întreruperi repetate ; • Tratament anterior cu regim intermitent și/sau inadecvat, scheme incomplete.	
<b>NOTĂ:</b> În cazul pacienților cu o probabilitate înaltă a TB MDR este necesară inițierea unui regim de tratament empiric pentru TB MDR.	

**Caseta 41. Dificultăți la indicarea tratamentului:** [26, 27]

- prezența rezistenței medicamentoase extinse;
- prezența intoleranței la medicamente;
- tratamentul anterior cu preparate de linia a II-a;
- incomplianța pacientului la tratament;
- prezența co-morbidităților.

**Caseta 42. Durata tratamentului antituberculos pentru TB MDR/XDR.**

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

**Faza intensivă:** 6 - 8 luni, în funcție de schema recomandată cu prelungirea după indicații clinice;

**Faza de continuare:** de la 12 la 16 luni, în funcție de schema și regimul recomandat;

**Durata totală de tratament:** până la 20 de luni pentru cazurile noi cu TB MDR și până la 24 de luni, în cazurile MDR TB cu retratament și tuberculoză cu rezistență extinsă.

**Caseta 43. Scheme și regim pentru tuberculoza multidrogrezistentă.**

**Tratament standardizat** – 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 RR/MDR TB. 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 adecvate, mai bine tolerate de pacienți.

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

**Caseta 44. Formarea regimurilor de tratament pentru TB MDR..**

Principii	Comentarii
Utilizarea unui injectabil (din grupul B) <b>Kanamycinum*</b> (sau <b>Amikacina)</b> <b>Capreomicina</b>	Streptomycinum* nu este recomandat, deoarece are o rată înaltă de rezistență.
Fluorquinolone de ultima generație (din grupul A)	În cazul confirmării rezistenței la Levofloxacină, se va utiliza <b>Moxifloxacină</b> . ✓ <b>Moxifloxacină</b> va fi evitată, pe cât este de posibil, în

<b>Levofloxacina</b> <b>Moxifloxacina</b>	cazurile utilizării <b>Bedaquilinei*</b> , <b>Delamanidei*</b> , <b>Clofazeminei*</b>
Adăugarea medicamentelor din grupul C  <b>Ethionamida</b> <b>Cicloserina</b> <b>Linezolidă*</b> <b>Clofazimina*</b>	Se vor utiliza două sau mai multe medicamente anti-TB din grupul C. ✓ Se vor lua în considerație condițiile speciale (reacții adverse, comorbidități, etc.). ✓ Rezultatele TSM pentru medicamentele anti-TB din grupul C nu este reprezentativ.
Adăugarea medicamentelor din grupul D Subgrupul D1 <b>Pirazinamida</b> <b>Etambutol</b> <b>Isoniazida în doze mari</b>	✓ <b>Pirazinamida</b> este cel mai frecvent medicament utilizat. <b>Pirazinamida</b> nu va fi utilizată în cazul intoleranței sau prezenței rezistenței. În cazul în care rezistența la Pirazinamidă nu este cunoscută, va fi adăugată cu condiția că pacientul a primit Pirazinamida în trecut. ✓ Etambutolul și Isoniazida pot fi adăugate în anumite condiții, în funcție de TSM.
Adăugarea medicamentelor din Subgrupul D2 <b>Bedaquilină*</b> <b>Delamanida*</b> Subgrupul D3 <b>Acid para-aminosalicylic</b> <b>Imipenem/cilastatin (sau Meropenem)</b> <b>Amoxicilin/acid clavulanic</b>	✓ Se vor utiliza în cazul când patru dintre medicamentele din grupurile A-C nu sunt efective. ✓ În caz că este necesar de a adăuga medicamente anti-TB din grupul D2, D3 se recomandă de a adăuga două sau mai multe. ✓ TSM pentru acest grup de medicamente anti-TB nu este standardizat.

**Tabelul 21. Scheme și regim de tratament pentru tuberculoza multidrogrezistentă și tuberculoza extinsă.**

Tip rezistență*	Regim	Schema	Durata
RR, HR, HRE, HRS	I	Cm-Lfx-Eto-Cs-Z-E Lfx-Eto-Cs-Z-E	6 – 8 luni 10 – 16 luni
HRES	II	Cm**-Lfx-PAS-Eto-Cs-Z Lfx-PAS-Eto-Cs-Z	8 luni 10 – 16 luni
HRES Q și alt preparat de linia a II-a cu excepția aminoglicozidelor	III	Cm-Mfx-Eto-Cs-PAS-Lzd-Z	18 – 24 luni
HRES Q Cm/Am	IV	8Cm și 16Cm <sub>3</sub> , Mfx-Cs-PAS-Lzd-Z  8Cm și 16Cm <sub>3</sub> Mfx-Cs-PAS- Amx/Clv- Imi/Cl <sub>s</sub> ***-Z	24 luni
<b>NOTA:</b> În cazul în care <b>E</b> este sensibil, acesta va fi inclus în schemele de tratament. ** În regimul II, poate fi admisă administrarea <b>Cm</b> pe o durată de până la 10 luni. *** În regimul IV, <b>Imp/Cl<sub>s</sub> + Amx/Clv</b> va fi administrat pe o durată de până la 10 luni. **** În funcție de rezultatele TSM, în regimul IV de tratament vor fi adăugate preparatele din			

grupa a V-a cu respectarea principiilor de tratament a TB XDR.

**Tabelul 22. Monitorizarea tratamentului TB MDR/XDR [34, 37, 50].**

Monitorizarea	Frecvența recomandată
<b>Monitorizarea clinică</b>	<p><b>În timpul fazei intensive</b> – zilnic, dacă pacientul este spitalizat și cel puțin o dată pe săptămână, dacă urmează tratament în condiții de ambulator, până când tratamentul va fi bine tolerat de către pacient (stabilizat).</p> <p><b>După ce pacientul este stabilizat</b> - de două ori pe lună sau lunar.</p> <p><b>În timpul fazei de continuare</b> – lunar și la necesitate, în caz de indicații medicale.</p>
<b>Aderența la tratament și toleranța</b>	<p>Se va aprecia zilnic de către personalul care asigură DOT sau de către medic, după caz.</p> <p>Personalul care asigură zilnic tratamentul direct observat (DOT), semnalează medicului MF și/sau FP despre orice probleme medicale, apărute la pacient între consulturi (Anexa 4 – 9; 14 – 15).</p>
<b>Monitorizarea microbiologică</b>	Vezi tabelul 13, 14.
<b>Examene paraclinice</b>	Vezi tabelul 20.
<b>Masa corporală</b>	La inițierea tratamentului, apoi lunar (sau la fiecare vizită la medic sau la necesitate, după caz).
<b>Înălțimea</b>	La inițierea tratamentului (pentru aprecierea IMC).
<b>Monitorizarea radiologică</b>	<p>La inițierea tratamentului;</p> <p>La fiecare 3 luni, în faza intensivă;</p> <p>La fiecare 6 luni, în faza de continuare</p>
<b>Monitorizarea și înregistrarea reacțiilor adverse</b>	Instruirea pacienților și a personalului medical pentru recunoașterea simptomelor reacțiilor adverse și comunicării medicului MF și/sau FP despre apariția acestora. (Anexa 4 – 9; 14 – 15).

**Tabelul 23. 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"> <li>• Examenul microbiologic;</li> <li>• Examenul prin cultură (metoda MGIT);</li> <li>• Aprecierea TSM pentru medicamentele anti-TB, linia a II-a.</li> </ul>

2 - 6/8 luni	Lunar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Examenul microbiologic;</li> <li>• Examenul prin cultură (metoda LJ);</li> <li>• TSM pentru medicamentele anti-TB de linia a II-a se va efectua din fiecare cultură pozitivă.</li> </ul>
7/9 – 18/24 luni	O dată la 3 luni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Examenul microbiologic;</li> <li>• Examenul prin cultură (metoda LJ);</li> <li>• TSM pentru medicamentele anti-TB de linia a II-a se va efectua din fiecare cultură pozitivă.</li> </ul>

**Caseta 45. Definiția conversiei și reversiei.**

**Conversia** se va considera atunci când, două culturi consecutive colectate cu un interval de cel puțin 30 de zile sunt negative. **Data conversiei** va fi considerată, data colectării primei culturi negative.

**Reversia (reapariția rezultatului pozitiv):** după ce inițial a fost stabilită conversia prin cultură, apar două culturi pozitive colectate consecutiv, cu un interval de cel puțin 30 de zile. Reversia se va stabili doar în faza de continuare. Pacienților la care va apărea reversia în faza de continuare (după 8 luni de tratament), li se va stabili rezultatul tratamentului „eșec”.

**Tabelul 24. Monitorizarea tratamentului TB MDR/XDR prin examen paraclinic**

Monitorizarea	Frecvența recomandată
<b>Creatinina serică</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ La inițierea tratamentului, apoi lunar (dacă este posibil) pe durata administrării medicamentului anti-TB injectabil.</li> <li>✓ O dată la trei săptămâni, la pacienții HIV infectați, diabetici și alți pacienți cu risc major.</li> </ul>
<b>Potasiu seric</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Lunar (pe durata administrării medicamentului anti-TB injectabil).</li> <li>✓ O dată la trei săptămâni, la pacienții HIV infectați, diabetici și alți pacienți cu risc ridicat.</li> </ul>
<b>Magneziu și calciu seric</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ În caz de hipokaliemie, se va verifica concentrația în sânge a magneziului și calciului.</li> <li>✓ La inițierea tratamentului, apoi lunar (dacă este administrată <i>Bedaquilină</i>*).</li> <li>✓ Repetați, dacă apar orice anomalii pe electrocardiogramă (ECG) (intervalul QT prelungit).</li> </ul>
<b>Hormonul de stimulare tiroidiană (TSH)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ La fiecare trei luni, în cazul administrării <i>Etionamidei/Protionamidei</i>* și <i>Acidului p-aminosalicilic</i> concomitent.</li> <li>✓ La fiecare șase luni, în cazul administrării <i>Etionamidei/Protionamidei</i>* sau <i>Acidului p-aminosalicilic</i> separat.</li> <li>✓ TSH este suficient pentru screeningul hipotiroidismului</li> <li>✓ Monitorizarea lunară a semnelor/simptomelor clinice pentru hipotiroidism.</li> </ul>
<b>Enzimele hepatice serice (ALT, AST)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Monitorizarea periodică (o dată la 1-3 luni).</li> <li>✓ La pacienții HIV infectați, se recomandă monitorizarea lunară.</li> <li>✓ La pacienții care primesc <i>Bedaquilină</i>*, monitorizarea lunară.</li> <li>✓ La pacienții cu hepatită virală în anamneză, etilici se va monitoriza fiecare două săptămâni în prima lună și apoi o dată la patru săptămâni.</li> </ul>
<b>Testarea la HIV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ La inițierea tratamentului.</li> <li>✓ Se va repeta dacă sunt indicații clinice.</li> </ul>

<b>Testul de sarcină</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ La inițierea tratamentului la femeile de vârstă fertilă și repetați dacă este indicat.</li> </ul>
<b>Hemoglobina și numărul leucocitelor</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ În cazul în care se administrează <i>Linezolid</i>*, se va monitoriza săptămânal, la început de tratament, apoi lunar sau în cazul indicațiilor clinice (în baza simptomelor); există puțină experiență clinică, privind utilizarea prelungită a <i>Linezolidului</i>*.</li> <li>✓ Pentru pacienții HIV infectați care primesc <i>Zidovudina</i>, monitorizarea lunară la început de tratament, apoi în cazul indicațiilor medicale (în baza simptomelor).</li> </ul>
<b>Lipaza</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Este indicată în cazul durerilor abdominale, pentru a exclude pancreatita la pacienții tratați cu <i>Linezolid</i>*, <i>Bedaquilină</i>*, D4T, ddl sau ddc.</li> </ul> <p><b>NOTĂ:</b> Inițial, <u>Lipaza</u> este recomandată la pacienții care primesc <i>Bedaquilină</i>*.</p>
<b>Acidul lactic</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Este indicat, în cazul acidozei lactice, la pacienții la care se administrează <i>Linezolid</i>* sau tratament antiretroviral (TARV).</li> </ul>
<b>Glucoza serică</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ În cazul în care se administrează <i>Gatifloxacină</i>*, monitorizarea glicemiei se va efectua la inițierea tratamentului, apoi lunar.</li> <li>✓ Școlarizarea lunară pacienților, privind semnele și simptomele hipoglicemiei și hiperglicemiei.</li> </ul>
<b>Audiometria (test auditiv)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ La inițierea tratamentului, apoi lunar pe durata administrării medicamentului anti-TB injectabil.</li> <li>✓ Întrebați pacienții despre schimbarea auzului la fiecare vizită clinică și evaluați capacitatea lor de a participa la o conversație normală.</li> </ul>
<b>Testele acuității vizuale</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ La pacienții cărora li se administrează <i>Etambutol</i> sau <i>Linezolid</i>* li se va efectua, cel puțin, un test al acuității vizuale cu diagrame Snellen și testarea vederii cromatice la inițierea tratamentului (un procent mic din populație are daltonism).</li> <li>✓ Repetați testul la orice suspiciune a modificării acuității vizuale sau vederii cromatice.</li> </ul>
<b>Consultare psihosocială</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ La inițierea tratamentului, pe parcursul tratamentului și la necesitate, în caz de indicații.</li> <li>✓ Se va efectua de către personalul instruit în managementul psihosocial.</li> <li>✓ Se va consulta psihiatrul, atunci când sunt indicații.</li> </ul>
<b>ECG</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ La pacienții care primesc <i>Bedaquilină</i>*, se va efectua la inițierea tratamentului, apoi la 2, 12 și 24 săptămâni.</li> <li>✓ În cazul prezenței afecțiunilor cardiace, hipotiroidism sau tulburări electrolitice mai frecvent.</li> </ul>

**Tabelul 25. Evaluarea rezultatelor de tratament a pacienților cu TB RR/MDR [26, 27, 63, 69].**

Categorie	Descriere
<b>Vindecat</b>	Pacientul cu RR/MDR TB care a efectuat cura completă de tratament pentru MDR TB conform protocolului național și nu are criteriile pentru evaluare „eșec”, dar care are trei sau mai multe culturi negative, efectuate la cel puțin 30 de zile interval, după finalizarea fazei intensive.
<b>Tratament încheiat</b>	Pacientul cu RR/MDR TB care a efectuat cura completă de tratament pentru MDR TB conform protocolului național și nu are criteriile pentru evaluare „eșec”, însă nu are trei sau mai multe culturi negative efectuate la cel puțin 30 de zile interval, după finalizarea fazei intensive.

Categorie	Descriere
<b>Eșec</b>	Pacientul cu RR/ MDR TB care urmează tratament pentru MDR TB 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"> <li>✓ lipsa conversiei după faza intensivă sau</li> <li>✓ reversia apărută în faza de continuare (după ce conversie), sau</li> <li>✓ apariția rezistenței dobândite suplimentare (la ftorchinolone sau injectabile de linia a II-a), sau</li> <li>✓ apariția reacțiilor adverse majore la medicamente antituberculoase.</li> </ul>
<b>Pierdut din supraveghere</b>	Pacientul cu RR/ MDR TB care a întrerupt administrarea tratamentului pentru MDR TB pentru 2 luni consecutive sau mai mult. <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ pierdut din supraveghere/alte cauze;</li> <li>✓ pierdut din supraveghere/plecat temporar din țară;</li> <li>✓ pierdut din supraveghere/ plecat definitiv din țară.</li> </ul>
<b>Deces</b>	Pacientul cu RR/ MDR TB care decedează din orice cauză în tratamentul pentru MDR TB. La aceste cazuri se va specifica cauza decesului: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ deces prin progresarea tuberculozei;</li> <li>✓ deces din alte cauze.</li> </ul>
<b>Transfer</b>	Pacientul <i>cu RR/MDR TB care</i> pe parcursul tratamentului pentru MDR TB a fost transferat în altă instituție de evidență pentru continuarea tratamentului.
<b>Neevaluat</b>	Pacientul cu RR/ MDR TB căruia nu s-a stabilit rezultatul tratamentului (cu acest rezultat se vor evalua pacienții eliberați din sistemul penitenciar, care încă nu au finalizat tratamentul.

#### C.2.5.4. Supravegherea pacientului după finalizarea tratamentului

##### **Caseta 46. Criteriile de supraveghere a pacientului după finalizarea cu succes a tratamentului.**

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

Tuberculoza sensibilă	Tuberculoza drogrezistentă
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durata de supraveghere – 1 an după finalizarea tratamentului;</li> <li>• Periodicitatea – o dată la 6 luni.</li> <li>• Criterii de supraveghere activă: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ examen clinic (la fiecare vizită);</li> <li>✓ microscopic (6, 12 luni);</li> <li>✓ radiologic (6, 12 luni).</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durata de supraveghere – 2 ani după finalizarea tratamentului.</li> <li>• Periodicitatea – o dată la 6 luni.</li> <li>• Criterii de supraveghere activă: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ examen clinic (la fiecare vizită);</li> <li>✓ microscopia și cultura (6, 12, 18, 24 luni);</li> <li>✓ radiologic (12, 24 luni).</li> </ul> </li> </ul>
<b>NOTĂ:</b> În caz de necesitate, examinările pot fi efectuate mai frecvent.	

#### C.2.5.5. Particularități ale managementului TB MDR/XDR [26, 27, 63, 69].

##### **Caseta 47. Managementul pacienților la care tratamentul TB MDR/XDR a eșuat.**



### **Evaluarea pacienților cu risc de eșec.**

- ✓ Pacienții care nu prezintă semne de ameliorare după patru luni de tratament, prezintă un risc sporit de eșec al tratamentului.

### **Examinați datele bacteriologice:**

- ✓ Frotiurile și culturile pozitive sunt cele mai puternice dovezi că un pacient nu reacționează la tratament.
- ✓ O singură cultură pozitivă, în prezența unui răspuns clinic bun poate fi cauzată de contaminare în laborator sau eroare. Culturile ulterioare care sunt negative sau în care numărul de colonii este în scădere pot ajuta la dovedirea faptului că, rezultatul aparent pozitiv nu reflectă eșecul tratamentului.
- ✓ Frotiurile pozitive cu culturi negative pot fi cauzate de prezența bacililor morți și, prin urmare, nu pot indica eșecul tratamentului.
- ✓ Rezultate repetate cu culturile și frotiurile negative la un pacient cu deteriorare clinică și radiologică pot indica faptul că pacientul are și alta boală decât TB MDR.

### **Evaluati atent aderența:**

- ✓ Discutați cu pacientul într-o manieră non-conflictuală despre eventualele probleme de aderență.
- ✓ Dacă pacientul primește îngrijire la nivelul comunității, discutați singur cu suporterul TB drogrezistente. Luați în considerare înlocuirea suporterului TB drogrezistente dacă DOT nu se face corect, indiferent de motiv.
- ✓ În cazul în care aderența este suspectă, luați în considerare schimbarea modului în care pacientul primește DOT. Dacă pacientul primește îngrijire pe bază unei instituții medicale, luați în considerare trecerea la altă instituția medicală. Luați în considerare internarea pacientului.

### **Evaluati clinic pacientul:**

- ✓ Luați în considerare bolile care scad absorbția medicamentelor (de exemplu, diaree cronică) sau pot duce la imunosupresie (de exemplu, HIV/SIDA).
- ✓ Luați în considerare bolile care imită eșecul (infecție cronică cu micobacteriile non-TB).
- ✓ Revizuiți regimul de tratament, în ceea ce privește antecedentele medicale, contactele, precum și toate rapoartele TSM. TSM la a doua linie trebuie efectuată, dacă nu este, deja, făcută.
- ✓ Modificările în tratament pot fi făcute mai devreme de patru - șase luni dacă conversia nu este văzută și dacă există deteriorare clinică.
- ✓ Nu adăugați unu sau două medicamente la un regim eșuat. Când un nou regim se începe din cauza eșecului, rezultatul final trebuie să fie înregistrat în registrul de tratament TB MDR și dat un nou număr de înregistrare a tratamentului.
- ✓ Luați în considerare intervenția chirurgicală.

### **Caseta 48. 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 ale 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, de aceea, familiile ar putea interna pacienții în spitale, unde aceștia vor primi îngrijiri sau asistență va fi oferită, pentru familiile care vor să îngrijească de bolnav 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.

## **C.2.5.6. Managementul tratamentului în tuberculoza extinsă [26, 27, 48, 61, 63, 69, 73].**

### **Caseta 48. Particularități ale managementului tuberculozei XDR.**

Utilizați *Pirazinamida* și orice alt medicament din grupul 1 care poate fi eficace.

Utilizați un medicament antituberculos injectabil la care tulpina este sensibilă și luați în considerare prelungirea duratei de utilizare (12 luni sau, eventual, întregul tratament). Dacă este rezistență la toți agenții injectabili, se recomandă să utilizați medicamentul pe care pacientul nu l-a folosit anterior\* sau luați în considerare proiectarea regimului fără un agent injectabil. Dacă toxicitatea este un factor restrictiv pentru utilizarea agentului injectabil și unul dintre agenții injectabili este considerat eficace, luați în considerare utilizarea formei inhalate printr-un nebulizator.

Folosiți un *Fluorochinolon* de generație superioară, cum ar fi: *Moxifloxacina* sau *Gatifloxacina*.

Utilizați toate medicamentele din grupul 4, care nu au fost utilizate, pe scară largă, într-un regim anterior sau orice, care, probabil, va fi eficient.

Se adaugă două sau mai multe medicamente din grupa 5 (luați în considerare adăugarea de *Bedaquiline*).

Luați în considerație adăugarea unui nou medicament experimental, eligibil, pentru a fi utilizate în cadrul sistemului de utilizare compasională, dacă politica a OMS susține utilizarea sa pentru XDR-TB.

Luați în considerare tratamentul cu *Isoniazida*, în doze mari, dacă nivelul rezistenței este scăzut sau absența genei katG este documentată.

Luați în considerație chirurgia adjuvantă, în cazul în care boala este localizată.

Asigurați măsuri de control strict al infecției respiratorii, în locul unde pacientul este tratat.

Luați în considerație opțiunea de tratament într-un spital, în cazul în care starea clinică a pacientului este gravă sau există comorbidități majore, sau la un adăpost, dacă starea socială a pacientului împiedică îngrijirea la domiciliul propriu.

### **Managementul co-infecției HIV:**

Asigurați monitorizare completă și sprijin social deplin, pentru a permite aderarea la tratament.

Asigurați-vă că toți pacienții au acces deplin la serviciile paliative și îngrijire la sfârșitul ciclului de viață, cu o abordare centrată pe pacient spre ușurarea suferinței bolii și tratamentul acesteia.

**NOTĂ:** \* Această recomandare este făcută pentru că, în timp ce precizia și reproductibilitatea DST la injectabile sunt bune, există puține date privind eficacitatea clinică a TSM. Opțiuni cu TB

XDR sunt foarte limitate, iar unele tulpini pot fi afectate in vivo de un medicament injectabil, chiar dacă acestea testează rezistență in vitro.

### C.2.5.7. Managementul co-infecției TB/HIV

#### **Caseta 49. Particularitățile TB la persoanele HIV infectate [48, 62, 63, 64, 67, 69, 72]**

##### **Particularitățile clinice ale TB la persoanele HIV infectate:**

- ✓ la persoanele HIV-infectate, mai frecvent, se depistează TB extrapulmonară;
- ✓ TB extrapulmonară este asociată cu TB pulmonară;
- ✓ TB miliară.

##### **La pacienții cu TB EP HIV-infectați se lezează:**

- ✓ GL periferici (cervicali, axilari, inghinali);
- ✓ GL centrali (mediastinali, bronhopulmonari, mezenteriali);
- ✓ membranele seroase (pleurezie, pericardită, peritonită);
- ✓ SNC (meningită, tuberculom cerebral);
- ✓ oasele;
- ✓ pielea și țesutul adipos subcutanat (abces rece).

##### **La persoanele infectate HIV mai frecvent se constată:**

- ✓ TB formă abacilară;
- ✓ tabloul radiologic atipic.

##### **Tabloul radiologic al TB P la persoanele în stadiile precoce ale infecției HIV:**

- ✓ afectarea preponderentă a segmentelor pulmonare apicale;
- ✓ prezența cavităților în țesutul pulmonar;
- ✓ pleurezia.

##### **Tabloul radiologic al TB P la persoanele în stadiile tardive ale infecției HIV:**

- ✓ lipsa cavităților;
- ✓ afectarea GL intratoracici;
- ✓ afectarea segmentelor medii și bazale;
- ✓ diseminarea pulmonară miliară;
- ✓ aspectul radiologic reticulonodular.

#### **Caseta 50. Screening-ul HIV la bolnavii cu TB [48, 62, 63, 64, 67, 69, 72].**

Consilierea și testarea voluntară la HIV este indicată obligator 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 trebuie efectuat la prima vizită, la medicul ftiziopneumolog (în cazul când nu a fost testat de AMP).

#### **Caseta 51. Screening-ul tuberculozei la persoanele HIV-pozitive**

Programul Național de prevenire și control al infecției HIV/SIDA și infecțiilor cu transmitere sexuală în strânsă colaborare cu Programul Național 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 examinate 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, vor fi examinate radiologic.

**Screening-ul pentru TB** trebuie să înceapă cu verificarea unui simptom din următoarele patru:

- ✓ tuse prezentă;
- ✓ febră;
- ✓ pierderea ponderală;
- ✓ transpirație nocturnă.

Prezența unuia sau a mai multor dintre aceste simptome sugerează necesitatea de a efectua teste de diagnostic TB, deoarece la această persoană se presupune boala TB.

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 o examinare pentru diagnosticul TB activă.

Pentru excluderea sau confirmarea 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) ale materialelor obținute prin aspirație sau biopsia țesuturilor; la pacienții cu semne de infecție diseminată sau de imunodeficiență progresivă pot fi utile hemoculturile;

În cazurile când 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 cură de tratament complet cu antibiotice ce au un spectru larg de acțiune.

### **Caseta 52. TARV la persoanele cu co-infecție TB/HIV.**

Până la inițierea TARV, toți pacienții care au 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 bolnavii 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 curând, în primele 8 săptămâni de la debutul tratamentului antituberculos.

Persoanele care trăiesc cu HIV și bolnavii de tuberculoză cu imunodeficiență pronunțată (celule CD4 mai mic de 50 celule/mm<sup>3</sup>), trebuie să înceapă imediat TARV - în primele două săptămâni de la inițierea tratamentului antituberculos.

În prezența meningitei tuberculoase TARV trebuie amânată până la finalizarea fazei intensive de tratament TB.

Decizia inițierii tratamentului ARV și modificarea schemei de tratament aparține medicului infecționist.

În cazul pacienților HIV-pozitivi, fără TB MDR, un regim TARV de prima linie trebuie să includă doi inhibitori nucleozidici de revers-transcriptază, plus un inhibitor non-nucleozidic de revers-transcriptază. Regim TARV de prima linie preferat este TDF + 3TC + EFV.

Un regim TARV de prima linie utilizat în tratamentul TB MDR este AZT + 3TC + EFV. TDF este evitat, ca urmare a posibilității de exacerbare a toxicității renale cu preparatele injectabile, dar AZT (anemie) și d4T (neuropatie periferică) au chiar mai frecvent reacții adverse, care pot să le facă nepotrivite pentru unii pacienți cu TB MDR și TB XDR. Dacă se utilizează TDF, este indicată monitorizarea suplimentară a funcției renale și electroliților.

### **Caseta 53. *Tratamentul TB la persoanele co-infecție TB/ HIV***

- La începutul tratamentului va fi examinată sputa prin metode rapide și prin metoda culturală cu TSM la toți pacienții;
- Tratamentul TB are prioritate în raport cu TARV;
- Tratamentul TB trebuie început din momentul stabilirii diagnosticului de TB activă;
- Tratamentul TB se efectuează conform schemelor standarde de tratament cu administrarea zilnică a tratamentului;
- Răspunsul terapeutic optimal se obține, dacă schema terapeutică include H și R;
- R este indicată pe toată durata tratamentului;
- La toți pacienții cu TB-HIV – pozitivi se va asocia tratamentul preventiv cu Co-trimaxazol (Trimetoprim/Sulfametoxazol) 960 mg pe zi, per os pe toată durata tratamentului antituberculos.

#### **NOTĂ:**

Datele disponibile indică faptul că, Co-trimoxazol este efectiv în prevenirea pneumoniei cauzate de *Pneumocystis jirovecii* și encefalitei cauzate de *Toxoplasma gondii*, și, probabil, o serie de alte infecții bacteriene la persoanele care trăiesc cu HIV și TB.

La încheierea tratamentului TB pentru toate persoanele cu TB și HIV trebuie de luat decizia, privind finalizarea utilizării profilactice a C-trimoxazol: administrarea a Co-trimoxazol poate fi întreruptă la persoanele cu CD4 peste 200 celule/mm<sup>3</sup> mai mult de trei luni de la inițierea TARV.

### **Caseta 54. *Interacțiunea dintre preparatele antituberculoase și antiretrovirale.***

Unele medicamente antituberculoase reduc nivelul seric al preparatelor antiretrovirale.

În situațiile în care TARV a fost început anterior stabilirii diagnosticului de TB, se vor asocia ambele terapii, luându-se în considerație interacțiunea dintre R și preparatele antiretrovirale.

Dacă schema TARV conține Nevirapină, ea trebuie înlocuită cu EFV sau ABC.

Dacă schema TARV conține LPV/r: trebuie înlocuit EFV, dacă nu este posibil (prezența dereglărilor psihice sau rezistența la EFV) poate fi utilizată schema ABC+AZT+3TC.

#### ***Interacțiunea dintre preparatele anti-TB de linia a doua și antiretrovirale:***

**Bedaquilina.** Acest medicament este metabolizat de către CYP3A4 și are interacțiuni medicamentoase cu multipli inhibitori de protează și inhibitorii non-nucleozidici de revers-transcriptază.

**Chinolonele și didanozina.** Didanozină buffer conține antiacide bazate pe aluminiu/magneziu și în cazul când, se administrează împreună cu fluorochinolonele poate duce la absorbția scăzută a fluorochinolonelelor; aceasta trebuie să fie evitată, dar dacă este necesar, trebuie să administreze cu șase ore înainte sau două ore după administrarea fluorochinolonelelor. Capsulele gastrorezistente a Didanozinei pot fi utilizate concomitent cu Fluorochinolonele fără această măsură de precauție.

**Etionamida / Protionamida.** Pe baza informațiilor limitate existente a metabolismului thiamidelor (Etionamida și Protionamida), această clasă de medicamente pot avea interacțiuni cu medicamentele antiretrovirale. Etionamida / Protionamida sunt metabolizate de sistemul CYP450, deși nu se știe care dintre enzimele CYP sunt responsabile. Dacă doze de Etionamid / Protionamid și/sau anumite medicamente antiretrovirale trebuie modificat în timpul tratamentului concomitent a TB drogerezistente și HIV este complet necunoscut.

**Claritromicina.** Claritromicina este un substrat și un inhibitor al CYP3A și are interacțiuni multiple medicamentoase cu inhibitorii de protează și inhibitorii non-nucleozidici de revers-transcriptază. Dacă este posibil, evitați utilizarea Claritromicinei la pacienții cu co-infecția TB drogerezistentă și HIV, deoarece are eficacitate slabă împotriva *Mycobacterium tuberculosis*, interacțiuni medicamentoase multiple și reacții adverse.

#### **Caseta 55. Sindromul de reconstrucție inflamatorie imună (IRIS):**

Agravarea paradoxală a stării clinice după ameliorarea inițială, la 1/3 pacienți cu TB care încep TARV.

Rezultatul restituirii imune datorită administrării simultane a TARV și tratamentului antituberculos.

Mai frecvent, la pacienții cu nivelul CD4 foarte jos (<50 celule/mm<sup>3</sup>).

Se manifestă în primele 3 luni de la inițierea TARV prin:

- ✓ febră înaltă;
- ✓ apariția sau majorarea GL periferici sau mediastinali;
- ✓ extinderea leziunilor în SNC;
- ✓ extinderea procesului la Rg OCT;
- ✓ IRIS este un diagnostic de excludere .

Pacienții cu SIDA avansată pot prezenta agravare clinică din cauza altor 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 esec 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 și organul și 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 nici o intervenție și TARV poate continua în siguranță, fără întrerupere.

**Caseta 56. Tratamentul preventiv al TB la persoanele HIV pozitive [48, 62, 63, 64, 67, 69, 72]:**

Efectuarea tratamentului preventiv al TB la persoanele care trăiesc cu HIV, este un element-cheie al asistenței medicale, privind prevenirea infecțiilor la persoanele care trăiesc cu HIV.

Programul Național de prevenire și control al infecției HIV/SIDA și al infecțiilor cu transmitere sexuală și serviciile de tratament și 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, și femeile însărcinate trebuie să primească terapie preventivă cu Isoniazidă, timp de cel puțin 6 luni.

Copiii care trăiesc cu HIV, cu vârsta mai mult de 12 luni, 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 Isoniazidă.

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 Isoniazidă 10 mg/kg la copii și 5 mg/kg la adulți (doza nu va depăși 300 mg, în 24 ore), cu administrare zilnică, direct observat.

Efectul protector al tratamentului preventiv cu Isoniazidă în rândul persoanelor care trăiesc 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.

Prelungirea duratei tratamentului preventiv, se va decide individual, în cazul fiecărui pacient, reieșind din riscurile clinico-epidemiologice.

Tratamentul preventiv cu Isoniazidă impune administrarea Piridoxinei (vit B6) în doză de 25 mg zilnic.

În prezența hepatitei (acute sau cronice) sau a simptomelor de neuropatie periferică, precum și utilizarea frecventă și abuzivă de alcool, pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului din cauza unui risc mai mare de reacții adverse.

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

**Tabelul 26. Monitorizarea pacienților care primesc tratament antituberculos și TARV. [48, 62, 63, 64, 67, 69, 72]**

Evaluarea	Săptămâni				Luni											
	0	2	4	8	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
Anamnestical bolilor TB și HIV	X														X	
Examenul obiectiv	X	X	X	X	X			X							X	
Comorbidități	X							X							X	
Examinarea frotiurilor sputei*	X			X	X		X	X		X						
Aderența la tratament (primirea medicamentelor)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

anti-TB și antiretrovirale)															
Testele de laborator de rutină: - nivelul de hemoglobină; - hemoleucogramă completă și numărul de trombocite; - testele funcționale hepatice (ALT, AST și bilirubina); - creatinina; - analiza urinei.	X						X								X
Numărul limfocitelor CD4	X		(x)		(x)			(x)				(x)			X
Încărcătura virală (dacă este disponibilă)	X		(x)		(x)			X				X			X
Examenul radiologic OCT	X							X							X
Examinarea ginecologică	X							X							X
Testul la sarcină	X														X
X: obligator; (X): opțional. <b>NOTĂ:</b> *se va efectua la sfârșitul lunii a treia și a opta, în cazul în care pacientul primește schemă de tratament TB de opt luni. Pacienții cu TB MDR trebuie să facă lunar examenul sputei.															

### C.2.5.8. TB în timpul sarcinii și managementul nou născutului de la mamă cu tuberculoză. [39, 69]

#### Caseta 57. Particularitățile tuberculozei în perioada sarcinii și alăptării [39, 48, 55, 63]:

Cele mai sensibile la infecția TB sunt femeile în primul trimestru al sarcinii, perioada postnatală timpurie și după avort. Povara TB materne și TB la femeile gravide a crescut considerabil de la începutul pandemiei HIV: în jur de 2% din mamele gravide HIV-pozitive sunt diagnosticate cu TB, iar TB este o cauză principală a mortalității materne în localitățile TB/HIV-endemice.

Cele mai frecvente forme de TB în perioada sarcinii sunt:

- ✓ pleurezia tuberculoasă;
- ✓ TB pulmonară infiltrativă cu distrucție;
- ✓ TB miliară.

Riscul crescut pentru nou-născuții de la mame cu TB și TB/HIV include:

- ✓ infecția și boala TB;
- ✓ transmiterea de la mamă la copil a HIV;
- ✓ nașterea prematură și greutatea mică la naștere;
- ✓ mortalitatea infantilă și perinatală;
- ✓ rămân orfani.

În caz de TB netratată crește riscul infectării intrauterine a fătului (TB congenitală).

La gravidele care suferă de TB se constată nașterea prematură de 2 ori mai frecvent (îndeosebi la pacientele din grupele social-vulnerabile);

- ✓ nou-născuții se îmbolnăvesc mai frecvent;
- ✓ copiii se nasc subponderali;
- ✓ de 6 ori crește riscul mortalității perinatale.



**Caseta 58. Managementul TB în timpul sarcinii.**

- Simptomele bolii TB în timpul sarcinii sunt similare cu simptomele femeilor care nu sunt gravide, TB pulmonară fiind cea mai frecventă formă de boală.
- TB diseminată apare la 5-10% din femeile gravide care suferă de TB, iar acesta este un risc deosebit pentru TB congenitală.
- Este important ca o femeie gravidă cu TB suspectată să fie testată pentru HIV.
- La toate femeile gravide din regiunile TB/HIV endemice trebuie să fie efectuat screening-ul pentru simptomele de TB.
- TB maternă crește riscul transmiterii TB și HIV de la mama la fat.
- Dacă TB este diagnosticată, tratamentul trebuie început imediat pentru a preveni transmiterea și a îmbunătăți rezultatele.
- Tratamentul TB la femeile gravide este similar cu tratamentul la femeile negravide (cu excepția Streptomicinei, care nu este recomandată în sarcină).
- Femeile gravide HIV pozitive cu TB sunt tratate cu TARV, conform recomandărilor OMS.

**Caseta 59. Particularitățile tratamentului tuberculozei în perioada sarcinii și alăptării:** [39, 48, 55, 63]

TB activă în timpul sarcinii trebuie tratată, deoarece consecințele TB netratate sunt mult mai grave pentru mamă și copil, comparativ cu consecințele tratamentului standard;

Este prioritară debacilarea gravidei cu TB;

Tratamentul antituberculos trebuie inițiat imediat după stabilirea diagnosticului;

Preparatele antituberculoase de linia a I-a, pot fi folosite, cu siguranță, în timpul sarcinii și alăptării cu excepția Streptomicinei\*;

**Rifampicina** 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 mama:**

- ✓ 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 peroral 5 mg/zi.

În cazul TB MDR :

- ✓ tratamentul cu preparatele de linia a II-a e posibil de indicat din trimestrul al II-lea 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 dovedită, plus Pirazinamida;

- ✓ fortificarea tratamentului se va efectua după naștere, prin asocierea injectabilelor și a altor preparate;
- ✓ în sarcină trebuie evitată administrarea aminoglicozidelor (efect ototoxic la făt) și Etionamidei (potențează sindromul dispeptic la gravide și are efect teratogen).
- ✓ **Levofloxacină**, Cicloserina, și PAS - sunt date limitate, privind siguranța utilizării de lungă durată în timpul sarcinii, dar sunt considerate medicamentele de alegere pentru tratamentul TB MDR în timpul sarcinii.

În perioada de alăptare se administrează schema completă de tratament antituberculos.

În cazul TB RR/MDR de preferat încurajarea alimentației artificiale.

Pe toată perioada de alăptare se recomandă respectarea măsurilor de control ale infecției.

**NOTĂ:\*** *Streptomicina* nu trebuie administrată în perioada sarcinii, deoarece ea traversează placenta și poate determina la făt leziuni la nivelul nervului auditiv și al rinichilor, însă poate fi folosită cu siguranță în timpul alăptării.

Deoarece există puțină experiență sau dovezi ale utilizării Capreomicinei în timpul sarcinii, riscurile/beneficiile la utilizarea acestuia, trebuie să fie discutate cu mama.

*Capreomicina* poate avea, de asemenea, un risc de ototoxicitate, dar este medicamentul injectabil de alegere. Dacă un agent injectabil nu poate fi evitat din cauza unei situații imediate, care pune viața în pericol ca rezultatul TB multidrogrezistente (TB MDR). Opțiunea utilizării *Capreomicinei* de trei ori pe săptămână, de la început se poate considera că va reduce expunerea fătului la medicament.

#### **Caseta 60. TB congenitală și neonatală.**

**TB congenitală** este o TB dobândită intrauterin, prin răspândirea hematogenă prin vasele ombilicale sau în momentul nașterii prin aspirație, sau ingerarea lichidului amniotic infectat, sau a secrețiilor cervico-vaginale. TB congenitală se prezintă, de obicei, în primele 3 săptămâni de viață și mortalitatea este mare.

**TB neonatală** este o TB dobândită după naștere, prin expunerea la un caz infecțios de TB - de obicei mama, dar, uneori, poate fi și un alt contact apropiat.

Este adesea dificil să se facă diferențierea dintre TB congenitală și neonatală, dar managementul este același pentru ambele. Ambele forme se vor referiri, aici, ca TB neonatală. TB neonatală poate fi asimptomatică sau simptomatică.

Simptomele TB neonatale sunt de obicei nespecifice și includ:

- ✓ letargie;
- ✓ febra;
- ✓ pofta de mâncare scăzută;
- ✓ greutate mică la naștere;
- ✓ puțin adaugă în greutate.

Semnele clinice sunt, de asemenea, nespecifice și pot include:

- ✓ detresă respiratorie;
- ✓ pneumonie care nu se supune tratamentului;
- ✓ hepatosplenomegalie;
- ✓ limfadenopatie;
- ✓ distensie abdominală cu ascită sau

✓ un tablou clinic de "sepsis neonatal" cu TB diseminată.
<p>Diagnosticul de TB trebuie inclus în diagnosticul diferențial al:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ infecției neonatale cronice cu un răspuns slab la terapia antibacteriană;</li> <li>✓ infecții congenitale;</li> <li>✓ pneumonie atipică.</li> </ul>
<p>Cel mai important indiciu pentru diagnosticul de TB la nou-născuți este istoricul matern de TB sau infecție cu HIV.</p> <p>Punctele critice din istoricul matern includ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ pneumonia care nu se supune tratamentului;</li> <li>✓ tratamentul TB în trecut;</li> <li>✓ contact cu un caz index de TB și inițierea recentă de tratament TB.</li> </ul>

**Caseta 61. Conduita copiilor de la mame cu TB postpartum.**

- Dacă tuberculoza este depistată în timpul sarcinii:
  - ✓ biopsia placentei; examinarea lichidului amniotic, aspiratului gastric, lichidului cefalorahidian (la indicații clinice);
  - ✓ examenul radiologic OCT;
  - ✓ examenul fundului de ochi;
  - ✓ consultația fizipneumologului.

Aceste examinări se efectuează până la externarea copilului din staționar.

- Dacă tuberculoza este depistată în timpul tratamentului:
  - ✓ biopsia placentei; examinarea lichidului amniotic, aspiratului gastric, lichidului cefalorahidian (la indicații clinice);
  - ✓ consultația fiziopneumologului.
- Tuberculoza vindecată - nu se fac examinări suplimentare.

**Caseta 62. Managementul nou-născutului asimptomatic expus la TB maternă:**

- TB trebuie exclusă la nou-născutul născut de la o mamă cu TB suspectată sau confirmată.
- Trebuie determinată contagiozitatea mamei 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 screeningului pentru boala TB sau infecție latentă TB, BCG nu trebuie administrat la nou-născuții 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 sau copilul este confirmat HIV-pozitiv.
- Nou-născuții asimptomatici născuți de la mame cu TB infecțioasă sensibilă la medicamente, confirmată sau suspectată trebuie să primească Isoniazidă (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 sfârșitul celor 6 luni, tratamentul cu Isoniazidă este oprit și se efectuează testul cutanat cu tuberculina. Practica uzuală este că BCG

se administrează după 2 săptămâni, dacă testul cutanat cu tuberculina rămâne negativ, iar copilul este HIV negativ.

- În cazul în care mama este non-infecțioasă, copilul trebuie examinat la TB. Dacă nu există nicio dovadă de TB activă, copilul trebuie monitorizat, în mod regulat, pentru a se asigura că boala TB nu se dezvoltă, iar tratamentul preventiv cu Isoniazidă trebuie să fie luat în considerație.
- 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 care sunt născuți de la mame 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 protectoare, sunt necesare pentru a reduce riscul de transmitere a TB.

### **Caseta 63. Managementul nou-născutului cu TB**

- Tratamentul TB congenitale și TB neonatale este același și trebuie să fie efectuat de către un clinician cu experiență în managementul TB la copii și adolescenți.
- Trebuie efectuată o examinare completă a mamei și nou-născutului: examenul radiologic și colectarea probelor din organele corespunzătoare pentru a confirma diagnosticul de TB la nou-născut.
- Tratamentul trebuie început în suspiciune, în timp ce se așteaptă confirmarea bacteriologică, deoarece TB progresează rapid la nou-născuți.
- Dozele medicamentelor trebuie ajustate la masa corporală și la creșterea în greutate, care poate fi rapidă la copiii mici. Datele farmacocinetice privind dozele adecvate ale medicamentelor antituberculoase la nou-născuți, în special, la nou-născuții prematuri, sunt foarte limitate în prezent.
- Un răspuns favorabil la tratament este indicat prin:
  - ✓ creșterea poftei de mâncare;
  - ✓ creștere în greutate;
  - ✓ dinamica radiologică pozitivă.
- Se recomandă alăptarea, indiferent de statutul TB a mamei; riscul de transmitere TB prin laptele matern este neglijabil și, cu toate că medicamentele anti-TB cel mai frecvent utilizate sunt excretate în laptele matern în cantități mici, nu există nici o dovadă că aceasta induce rezistența la medicamente.
- Separarea de mamă nu este recomandată, mai ales în regiunile cu resurse limitate, unde alăptarea poate fi critică pentru supraviețuirea copilului. Cu toate acestea, atunci când TB este suspectată sau confirmată la mama unui nou-născut acut bolnav, mama și copilul trebuie să fie izolați din secția de nou-născuți, cât mai curând posibil pentru a preveni infectarea altor nou-născuți.

**NOTĂ:** nou-născut - copil cu vârstă de până la 28 de zile.

### **C.2.5.9. Tratamentul TB în situații speciale.**

#### **Caseta 64. Tratamentul TB în cazul asocierii cu alte patologii [2, 44, 48, 60, 63, 69 ]:**

##### **Boală renală cronică :**

- ✓ În cazul TB sensibile regimul inițial de tratament include 2 HRZE, urmat de 4 HR
- ✓ Dozele și frecvența administrării preparatelor se vor ajusta în funcție de clearance-ul creatininei (vezi tab.).

- ✓ *Isoniazida* se administrează cu piridoxină, pentru a preveni neuropatia periferică;
- ✓ Preparatele de linia a II-a se vor administra cu mare atenție, ajustând doza și frecvența administrării lor în funcție de clearance-ul creatininei (vezi tab.).
- ✓ Monitorizarea creatininei se va face săptămânal, iar în cazul insuficienței renale grave, mai frecvent.

#### **Etilism cronic, narcomanie și dereglări neuropsihice:**

- ✓ E necesară consultația medicului psihiatru, narcologului.
- ✓ Încurajarea de a stopa utilizarea băuturilor alcoolice și a stupefiantelor.
- ✓ *Cicloserina* nu prezintă o contraindicație absolută la bolnavii cu afecțiuni psihice, dar administrarea ei necesită o monitorizare mai minuțioasă.
- ✓ Stările psihice grave (psihoze, tentative suicidale) necesită ajutorul serviciului psihiatric de urgență.
- ✓ Monitorizarea minuțioasă a reacțiilor adverse la medicamentele antituberculoase (clinic și de laborator).
- ✓ Terapia de substituție cu opioide contribuie la menținerea aderenței la tratamentul antituberculos.
- ✓ *Rifampicina* reduce semnificativ eficiența și concentrația Metadonei: doza Metadonei trebuie ajustată (crescută) pentru a menține un efect substitutiv. Ca alternativă, *Rifampicina* poate fi înlocuită cu *Rifabutină*, deoarece nu există date privind posibilele interacțiuni medicamentoase între *Rifabutină* și *Metadonă*.

#### **Boli hepatice:**

- ✓ Preparatele cu acțiune hepatotoxică sunt considerate: Z, R, H.
- ✓ Pacienții vor face testele funcției hepatice, înainte de inițierea tratamentului.
- ✓ Monitorizarea probelor ficatului, protrombina, ureea, creatinina o dată la 7-10 zile, iar la stabilizarea acestora, lunar.
- ✓ Dacă nivelul seric al transaminazelor este crescut de peste trei ori, vor fi administrate unul din regimurile de mai jos (cu cât mai gravă și instabilă este afecțiunea ficatului, cu atât mai puține medicamente hepatotoxice vor fi utilizate):

##### ***Două medicamente hepatotoxice (față de 3 în regimurile standard):***

- 9 luni de tratament cu H,R,E
- luni de tratament cu H,R,S,E, urmate de alte 6 luni cu H,R;
- 6-9 luni de tratament cu R, Z,E.

#### ***Un medicament hepatotoxic:***

- ✓ 2 luni de tratament cu H,E,S, urmate de 10 luni de tratament cu H,E.

#### ***Fără medicamente hepatotoxice:***

- ✓ 18-24 luni de tratament cu S,E,Fqx.
- ✓ Se vor examina pacienții la markerii hepatitelor virale (HCV, HCB).
- ✓ Examinarea ecografică a organelor interne.
- ✓ În cazul hepatitei acute se va recurge la stoparea tratamentului antituberculos până la înlăturarea simptomelor hepatitei.

#### **Gastrita și boala ulceroasă:**

- ✓ Preparatele antituberculoase vor fi asociate tratamentului pentru maladia gastrică.
- ✓ FGDS.
- ✓ Examinarea ecografică a organelor interne.

#### **Diabetul zaharat**

- ✓ *Isoniazida* reduce activitatea Insulinei;
- ✓ Monitorizarea glicemiei cu menținerea glucozei serice la cifrele normale.
- ✓ Monitorizarea K, creatininei serice săptămânal, în prima lună de tratament, ulterior, o dată pe lună.

- ✓ În cazul majorării creatininei serice este necesară corecția dozelor preparatelor antituberculoase (vezi tab.) și monitorizarea nivelului creatininei serice săptămânal, până la stabilizarea lui.
- ✓ Consultația oftalmologului anual (fundul ochiului).
- ✓ Monitorizarea cifrelor tensiunii arteriale, cu indicarea tratamentului hipotensiv în cazul hipertensiunii arteriale.

#### **Stări convulsive:**

- ✓ În cazul anamnezei agravate de prezență a stărilor convulsive, este necesar de asigurat controlul medicamentos al crizelor convulsive, până la inițierea tratamentului antituberculos.
- ✓ Excluderea Cs din schema de tratament în cazul bolnavilor cu crize convulsive active, ce nu pot fi controlate medicamentos.
- ✓ *Isoniazida* în doză mare, de asemenea, are un risc înalt de convulsii și trebuie evitată la pacienții cu boli convulsive active.
- ✓ Doza profilactică a piridoxinei propusă pentru pacienții cu risc, care primesc *Isoniazida* este 10 - 25 mg/zi și pentru pacienții cu risc, care primesc *Cicloserina* doza piridoxinei este 25 mg pentru fiecare 250 mg de *Cicloserină* zilnic.
- ✓ *Isoniazida* și *Rifampicina* pot reduce acțiunea unor preparate anticonvulsive.

#### **Caseta 65. Tratamentului adjuvant cu corticosteroizi.**

##### ***Corticosteroizii sunt indicați în caz de:***

- ✓ Meningită tuberculoasă (toate stadiile) - terapie inițială cu corticosteroizi adjuvanți, cu dexametazonă sau prednisolon, pe o perioadă de 6-8 săptămâni (recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor);
- ✓ Exsudat: revărsat pleural cu dificultăți respiratorii severe; revărsat pericardic;
- ✓ Pericardită tuberculoasă - terapie inițială cu corticosteroizi adjuvanți (recomandare condiționată, certitudine foarte mică a dovezilor);
- ✓ Compresii: laringită cu obstrucție a căilor respiratorii superioare; TB tractului urinar (cu scopul prevenirii stenozei ureterale); hipertrofia ganglionilor limfatici cu compresie bronșică sau arterială;
- ✓ Reacții paradoxale cu pericol pentru viață (IRIS), la începutul TARV sau al tratamentului tuberculozei.

Tratamentul propus este *Prednisolon* per os (sau *Prednison*), timp 3 - 4 săptămâni, în funcție de severitatea simptomelor și răspunsul clinic:

Copii: 2 mg/kg o dată pe zi, dimineața, până la 4 mg/kg, o dată pe zi la copiii în stare gravă (max. 60 mg o dată pe zi);

Doza trebuie redusă, în mod treptat, în ultimele 2 săptămâni.

Stoparea bruscă corticosteroizilor poate duce la criza suprarenală.

**NOTĂ:** Toate pleureziile, indiferent de etiologie, se pot resorbi sub corticoterapie în faza inițială a bolii. Corticoterapia poate fi utilizată în cazul în care există certitudine de diagnostic, altfel poate crea confuzii dacă este administrată simultan cu medicamentele antituberculoase.

### C.2.5.10. Strategii pentru creșterea ratei de succes al tratamentului antituberculos.

Utilizarea diverselor tehnici, prin abordarea centrată pe pacient, axate pe îmbunătățirea complianței și aderenței la tratamentul antituberculos, influențează direct creșterea ratei de succes [34, 37, 50, 68].

#### **Caseta 66. Aderența și complianța la tratamentul antituberculos.**

**Complianța** – modalitate prin care compartamentul pacientului coincide cu respectarea prescripțiilor medicului și implicarea activă a pacientului în actul terapeutic prin informarea sa și cooptarea la decizia medicală.

**Aderența** – administrarea cu strictețe de către pacient a medicamentelor prescrise de medic pe întreaga durată a tratamentului și atragerea acestuia la tratament, pentru ca acesta să urmeze întregul curs de tratament.

**Non-aderența** – reprezintă refuzul sau incapacitatea de a administra medicamentele prescrise de către medic. Comportamentul non-aderent reprezintă cea mai mare problemă în controlul TB și poate avea consecințe grave.

#### **Caseta 67. Intervențiile intersectoriale pentru TB sensibilă la medicamente și TB rezistentă la medicamente: eficacitatea intervențiilor de îngrijire și suport a pacienților**

1. Educația și consilierea în domeniul sănătății privind boala și aderența la tratament trebuie furnizate pacienților care primesc tratament TB (recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor).

2. Un pachet de intervenții pentru aderență la tratament poate fi oferit pacienților care primesc tratament TB, împreună cu selectarea unei opțiuni adecvate de administrare a tratamentului (recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor).

3. Una sau mai multe dintre următoarele intervenții de aderență la tratament (complementare și nu se exclud reciproc) pot fi oferite pacienților care primesc tratament TB sau furnizorilor de servicii medicale:

- a) urmărirea (**tracers**) sau monitorizarea digitală a medicamentelor (recomandare condiționată, certitudine foarte mică a dovezilor);
- b) suport material pentru pacient (recomandare condiționată, certitudine moderată a dovezilor);
- c) suport psihologic pentru pacient (recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor);
- d) educația personalului (recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor).

4. Pacienții care urmează tratamentul cu tuberculoză pot beneficia de următoarele opțiuni de tratament:

- a) se recomandă tratamentul direct observat (DOT) în comunitate sau la domiciliu în raport cu DOT în instituțiile medicale sau cu tratament nesupravegheat (recomandare condiționată, certitudine moderată a dovezilor);
- b) DOT administrat de furnizori instruiți sau de asistenți medicali este recomandat în raport cu DOT administrat de membrii familiei sau tratament nesupravegheat (recomandare condiționată, certitudine foarte mică a dovezilor);
- c) tratamentul video observat (VOT) poate înlocui DOT atunci când tehnologia de comunicare video este disponibilă și poate fi organizată și operată în mod corespunzător de furnizorii de servicii medicale și de pacienți (recomandare condiționată, certitudine foarte mică a dovezilor).

**Intervențiile de aderență la tratamen:**

- Educația pentru sănătate;
- Asigurarea DOT;
- Asistență socială, cum ar fi suport material. Suport material poate fi suport alimentar sau financiar, cum ar fi: mese, coșuri alimentare, suplimente alimentare, bonuri de alimentație, subvenții la transport, indemnizație de viață, stimulente pentru locuință sau bonus financiar. Acest suport abordează costurile indirecte suportate de pacienți sau de participanții acestora pentru a accesa serviciile de sănătate și, eventual, încearcă să atenueze consecințele pierderii veniturilor legate de boală.
- Suport psihologic - consilierea pacientului și/sau suport în grupuri de la egal la egal;
- **Tracers** se referă la comunicarea cu pacientul, inclusiv prin SMS, apeluri telefonice (voce) sau vizite la domiciliu;
- Educația personalului, ameliorarea relației pacient-medic.

**NOTĂ:** Intervențiile trebuie selectate pe baza evaluării necesităților individuale ale pacientului, a resurselor furnizorului și a condițiilor de implementare.

**Caseta 68. Educația bolnavului de TB și a familiei sale.** [48, 53, 63, 69, 77]

- Este un mijloc important de a îmbunătăți colaborarea pacientului la administrarea medicamentelor, de a facilita cunoașterea bolii și creșterea compliancei la tratament.
- Este importantă înțelegerea de către bolnav și membrii familiei sale a particularităților maladiei, a factorilor de risc favorizanți în apariția și progresarea ei, înțelegerea importanței aportului propriu și al personalului medical la optimizarea rezultatelor tratamentului efectuat, necesității administrării corecte și sistematice a MTS, pentru combaterea rapidă și eficientă a maladiei.
- Programul educațional trebuie să fie individual, maximal, adaptat la fiecare bolnav în parte, interactiv, practic, realizabil, accesibil și axat pe ameliorarea calității vieții bolnavului și familiei sale.
- Componentele programului educațional: oprirea fumatului, informarea pacientului și a familiei despre natura și cauzele TB, despre evoluția bolii cu și fără tratament, despre beneficiile tratamentului și posibilele efecte adverse ale medicamentelor, despre importanța administrării sistematice a tratamentului. Pacientul trebuie ajutat să înțeleagă că: tratamentul efectuat corect și la timp, alimentația calitativă, lipsa nocivităților și a lucrului fizic greu este o garanție a vindecării sau minimizării progresării, complicării maladiei.
- Programele educaționale pot varia de la fișe informaționale, până la ședințe și seminare educaționale, prin oferirea informației despre TB și familiarizarea cu deprinderile practice.
- Procesul educativ este mai efektiv când se realizează în grupuri mici.
- Programele educaționale pot fi derulate în cadrul centrelor comunitare și cu implicarea organizațiilor neguvernamentale.

**Caseta 69. Suportul social și motivațional.**

Suportul social se referă la percepția persoanei și confirmarea că el/ea este parte a unei rețele sociale căruia 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:



- ✓ **suportul informațional** se referă la orice informații utile, care ajută o persoană să rezolve problemele și să readreseze sursele de stres; include instruire și educație;
- ✓ **suportul emoțional** se referă la 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;
- ✓ **suportul de companie** se referă la suportul, care face ca persoana să se simtă că el/ea aparține rețelei sociale și că el/ea poate să se bazeze pe ea în caz de necesitate;
- ✓ **suportul material** se referă la toate bunurile, inclusiv financiare care o persoană primește prin intermediul rețelei sociale și asistență pentru a face față obstacolelor zilnice.
- ✓ **suportul motivațional** - mici recompense (stimulente) oferite pacientului pe parcursul tratamentului, pentru încurajarea ridicării medicamentelor antituberculoase și respectarea DOT.

**Caseta 70. Planificarea și managementul suportului pentru pacientul TB.**

- Dezvoltați parteneriatul cu pacientul.
- Concentrați-vă pe preocupările și prioritățile pacientului dumneavoastră.
- Folosiți: evaluați, recomandați, convingeți, asistați și aranjați!
- Conectați pacientul cu „suporterul DOT” pentru regimuri TB MDR (de asemenea, numit suporterul tratamentului tuberculozei).
- Sprijiniți auto-managementul pacientului, care se referă la îngrijire și la necesitățile personale.
- Organizați monitorizarea.
- Implicați „pacienți experți”, educatori între egali și personalul auxiliar din instituțiile medicale.
- Aliniați pacientul la resursele și suportul de la nivelul comunității.
- Folosiți informații scrise: registre, planuri de tratament, carduri de tratament și informații scrise pentru pacienți, pentru documentare, monitorizare și reamintiri.
- Lucrați în echipă.
- Asigurați continuitatea asistenței.

### **C.3. DOCUMENTAȚIA MEDICALĂ DE EVIDENȚĂ A CAZULUI CU TUBERCULOZĂ**

**Caseta 71. Lista documentației medicale standardizate.**

TB01 – Fișa de tratament a bolnavului de tuberculoză;

TB03 – Registru pentru înregistrarea cazurilor de tuberculoză;

TB03 RR/MDR TB - Registru pentru înregistrarea cazurilor de tuberculoză multidrorezistentă;

TB04 – Registru de evidență a examenelor bacteriologice de laborator;

TB05 – Formular de solicitare a examenelor de microscopie și Xpert MTB/RIF pentru diagnosticul tuberculozei;

TB06 - Formular de solicitare a examenelor microbiologice pentru diagnosticul tuberculozei;

TB09 - Formular de trimitere / transfer a pacientului cu tuberculoză;

F089/1-e - Aviz despre notificarea cazului de tuberculoză și rezultatele tratamentului;

F090 - Fișa de declarare și evidență a cazurilor de tuberculoză RR/MDR;

### **Caseta 72. Completarea documentației medicale**

#### **Fișa de tratament a bolnavului de tuberculoză (TB01)**

Partea generală se va face de către FP cu indicarea datelor despre pacient, schema și regimul de tratament, date despre monitorizarea bacteriologică, clinică, paraclinică și evaluarea rezultatelor de tratament.

În partea specială, zilnic, asistenta medicală (din cadrul serviciului FP și/sau AMP) va însemna numărul de pastile administrate de către pacient pentru fiecare medicament separat. În cazul când, pacientul nu a venit să ridice pastilele, se va nota litera „A”. În caz de auto-administrare, se va indica semnul „-” pentru fiecare zi.

#### **Registru pentru înregistrarea cazurilor de tuberculoză (TB03 și TB03 RR/MDR TB)**

Se va completa de către FP în cadrul instituțiilor de evidență a pacienților cu tuberculoză;

Se vor înregistra toate cazurile notificate;

Se vor înregistra datele de monitorizare (clinică, bacteriologică, paraclinică) conform periodicității;

Se vor înregistra rezultatele de evaluare a tratamentului.

#### **Aviz despre notificarea cazului de tuberculoză și rezultatele tratamentului (F089/1-e)**

Se va completa de către medicul ftiziopneumolog (din ambulator sau din staționar).

Formularul conține 3 părți: partea A, partea B, partea C.

Partea A se va completa la declararea și/sau notificarea cazului de tuberculoză (în timp de 72 ore) cu introducerea datelor în SIME TB.

Partea B, formată din tichete decupabile, care se vor completa în funcție de periodicitatea monitorizării (pentru cazurile noi: la 2/3 luni, 5 luni, 6 luni/finele tratamentului; pentru cazurile de retratament: la 3/4 luni, 5 luni, 8 luni/finele tratamentului)

În cazul în care, pacientul se află la tratament în staționar, în perioada indicată în partea B a F089-1/e, aceasta va fi completată de FP din staționar, cu introducerea datelor în SIME TB, nu mai târziu de 24 de ore de la externarea pacientului din staționar sau finalizarea fazelor tratamentului.

Partea C se va completa, în situații speciale (ex: autovindecare etc.), cu introducerea datelor în SIME TB.

F089/1-e va fi inclusă în sistemul informatic SIME TB, nu mai târziu de 72 de ore.

În paralele, cazul de tuberculoză se va înregistra în „Registru pentru înregistrarea cazurilor de tuberculoză (TB03)”.

#### **Fișa de declarare și evidență a cazurilor de tuberculoză RR/MDR (F090)**

Se va completa de către medicul ftiziopneumolog (din ambulator sau din staționar).

Formularul conține 3 părți: partea A1A2, partea A3, partea B.

Partea A1A2 se va completa la declararea cazului RR/MDR TB.

Partea A3 se va completa la inițierea tratamentului pentru tuberculoza multidrogrezistentă.

Partea A3 se va completa de către medicul ftiziopneumolog care va iniția tratamentul.

Partea B se va completa în funcție de periodicitatea monitorizării și rezultatul de tratament:

- ✓ pentru fiecare lună de tratament, în faza intensivă;
- ✓ peste fiecare 3 luni de tratament, în faza de continuare.

În paralele, pacientul care inițiază tratamentul pentru tuberculoza multidrorezistentă se va înregistra în „Registru pentru înregistrarea cazurilor de tuberculoză multidrorezistentă (TB03 RR/MDR TB)”.

**Anexele la F089/1-e și F090** (Fișa D, F, G, H)

Se vor completa de către medicul ftiziopneumolog.

*Anexa D „Fișa de monitorizare postratament”:*

Se va completa cu o regularitate de 6 luni, după finalizarea cu succes a tratamentului antituberculos;

Se vor indica rezultatele investigațiilor efectuate.

*Anexa F „Fișa de spitalizare”:*

Se va completa de către staționarele specializate pentru tratamentul antituberculos;

Se va indica data internării și externării;

Se va completa la fiecare spitalizare.

*Anexa G „Fișa de monitorizare a tratamentului antituberculos prescris”:*

Se va completa la indicarea schemei de tratamet și la orice modificare survenită în schemă;

În cazul când pacientul primește terapie ARV, aceasta se va indica în fișă.

*Anexa H „Fișa de monitorizare a reacțiilor adverse la preparatele antituberculoase”*

Se va completa apariția reacțiilor adverse (atît minore, cît și majore);

Se va completa în paralel cu „Fișa-comunicare despre reacțiile adverse /sau lipsa eficacității medicamentelor și a altor produse farmaceutice” (formular AMDM).

**D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU  
RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI**

<b>D.1. Instituțiile de AMP</b>	<b>Personal:</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- medic de familie;</li> <li>- laborant;</li> <li>- asistentele medicului de familie;</li> <li>- consilier CTV.</li> </ul>
	<b>Aparataj, utilaj:</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- tonometru;</li> <li>- fonendoscop;</li> <li>- microscop optic;</li> <li>- laborator clinic standard pentru determinarea: hemoleucogramei, sumarului urinei.</li> </ul>

	<p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Atituberculoase: preparate de linia I și II (faza de continuare), conform categoriei bolnavilor: Isoniazidă, Rifampicină, Etambutol, Etionamidă, Cicloserină, Pirazinamidă, Acid para-aminosalicilic, Levofloxacina, Moxifloxacina.</li> <li>- Tuberculină;</li> <li>- Vaccin BCG.</li> </ul>
--	---

<p><b>D. 2.</b> <b>Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulator</b></p>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- medic ftiziopneumolog;</li> <li>- medic funcționist;</li> <li>- medic imagist;</li> <li>- medic endoscopist;</li> <li>- medic de laborator;</li> <li>- medic ORL, oftalmolog;</li> <li>- consilier CTV;</li> <li>- asistente medicale.</li> </ul>
	<p><b>Aparataj, utilaj:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tonometru;</li> <li>- fonendoscop;</li> <li>- PEF-metru;</li> <li>- pulsoximetru,</li> <li>- cabinet de diagnostic funcțional dotat cu spirometru;</li> <li>- cabinet radiologic;</li> <li>- fibrobronhoscop;</li> <li>- laborator clinic standard pentru determinarea: hemoleucogramei, sumarului urinei, indicilor biochimici (ALT, AST, GGTP, LDH, bilirubinei totale și fracțiilor ei, glicemiei, creatininei și ureei serice sau/și din urină, coagulogramei: timpul de protrombină, timpul de recalcificare activat, fibrinogenul, activitatea fibrinolitica, D-dimerii, ionogramei – Na, K, Cl),</li> <li>- laborator microbiologic.</li> </ul>
	<p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Atituberculoase: preparate de linia a I-a și a II-a (faza de continuare), conform categoriei bolnavilor: Isoniazidă, Rifampicină, Etambutol, Etionamidă, Cicloserină, Pirazinamidă, Acid para-aminosalicilic, Levofloxacina, Moxifloxacina.</li> <li>- Tuberculină.</li> </ul>

<p><b>D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secțiile spitalelor municipale și republicane</b></p>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- medic internist;</li> <li>- medic ftiziopneumolog;</li> <li>- medic-funcționalist;</li> <li>- medic-imagist;</li> <li>- medic-endoscopist;</li> <li>- medic de laborator;</li> <li>- asistente medicale;</li> <li>- consilier CTV;</li> <li>- acces la consultații calificate: cardiolog, neurolog, nefrolog, endocrinolog, chirurg, ORL, oftalmolog.</li> </ul>
	<p><b>Aparataj, utilaj:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tonometru;</li> <li>- fonendoscop;</li> <li>- PEF-metru;</li> <li>- Pulsoximetru;</li> <li>- cabinet de diagnostic funcțional dotat cu spiograf;</li> <li>- electrocardiograf;</li> <li>- cabinet radiologic;</li> <li>- fibrobronhoscop;</li> <li>- laborator clinic standard pentru determinarea: hemoleucogramei, sumarului urinei, indicilor biochimici (ALT, AST, GGTP, LDH, bilirubinei totale și fracțiilor ei, glicemiei, creatininei și ureei serice sau/și în urină, coagulogramei (timpul de protrombină, timpul de recalcificare activat, fibrinogenul, activitatea fibrinolitica, D-dimerii, ionogramei – Na, K, Cl);</li> <li>- laborator microbiologic.</li> </ul>
	<p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Antituberculoase: preparate de linia a I-a și a II-a (faza intensivă), conform categoriei bolnavilor: Isoniazida, Rifampicina, Etambutol, Pirazinamida, Streptomicin<sub>[AS1]</sub>a*, Amikacin, Capreomicină, Cicloserina, Etionamidă, Kanamicina*, Acidul para-aminosalicilic, Levofloxacina, Moxifloxacina.</li> <li>- Tuberculină.</li> <li>- Alte medicamente: expectorante (Ambroxol, Acetilcisteină, Carbocisteină, Mucaltin); bronholitice (Aminofilină, Teofilină); vitamine (Vitaminele grupei B, Acid ascorbic, Tocoferol); preparate cu efect hemostatic (Acid aminocaproic, Etamsilat, Preparate de calciu); preparate hepatoprotectoare (preparate cu extract din <i>Silibum matianum</i>, Carsil, Hepafil, Silimarină).</li> </ul>

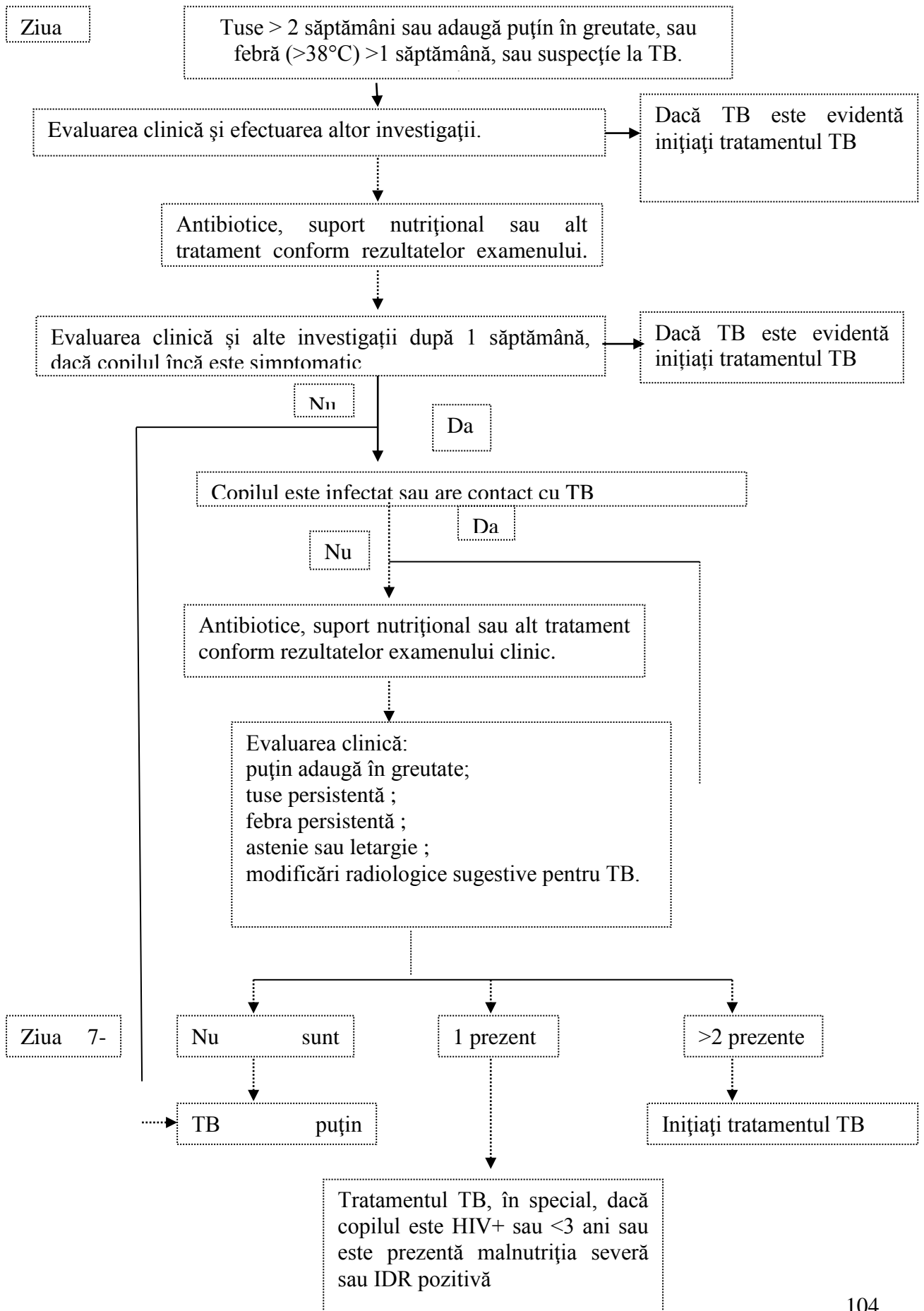
## E. INDICATORII DE MONITORIZARE AI IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

Nr.	Scopul	Indicatorul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	Prevenirea formelor severe de TB prin sporirea ratei de vaccinare/revaccinare BCG	2.1. Ponderea nou-născuților vaccinați BCG, către vârsta de 12 luni.	Numărul nou-născuților vaccinați BCG, până la vârsta de 12 luni pe parcursul anului de raportare x 100%	Numărul total de nou-născuți vaccinați BCG, din lista medicului de familie, pe parcursul anului de raportare.
2.	Reducerea complicațiilor postvaccinale	3.1 Ponderea copiilor vaccinați BCG, care au dezvoltat reacții postvaccinale.	Numărul copiilor vaccinați BCG, care au dezvoltat reacții postvaccinale, pe parcursul anului de raportare x 100%	Numărul total de copii vaccinați BCG, din lista medicului de familie, pe parcursul anului de raportare.
3	Depistarea timpurie a cazurilor cu tuberculoză la copii	4.1. Ponderea copiilor cu viraj tuberculinic.	Numărul copiilor cu viraj tuberculinic, examinați conform recomandărilor protocolului clinic național „Tuberculoza la copil”, pe parcursul anului de raportare x 100%	Numărul total de copii cu viraj tuberculinic înregistrați pe parcursul anului de raportare.
		<b>Incidența cazuri noi</b>	Număr total cazuri noi cu tuberculoza notificate la copii pe parcursul anului x 100 000 populație.	Numărul mediu anual al populației la copii.
4.	Prevenirea dezvoltării și reducerea cazurilor de TB MDR	Rata de succes	Numărul cazurilor noi cu tuberculoză sensibilă înregistrate la copii în perioada de raportare, care au fost evaluate „vindecați” sau „tratament încheiat” x 100%	Numărul cazurilor noi cu tuberculoză sensibilă înregistrate la copii în perioada de raportare.
5.	Reducerea ratei complicațiilor TB	6.1 Ponderea cazurilor cu reacții adverse confirmate la copii.	Numărul cazurilor cu TB la copiii la care s-au înregistrat reacții	Numărul cazurilor cu TB la copii cu tuberculoză sensibilă care au primit.

Nr.	Scopul	Indicatorul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
			adverse, confirmate la medicamentele antituberculoase pe parcursul perioadei de raportare x 100	tratament antituberculos pe parcursul perioadei raportate.
6.	Reducerea mortalității prin TB	<b>Mortalitatea prin tuberculoză</b>	Numărul copiilor decedați prin progresarea tuberculozei pe parcursul anului x 100 000 populație	Numărul mediu anual al populației la copii.

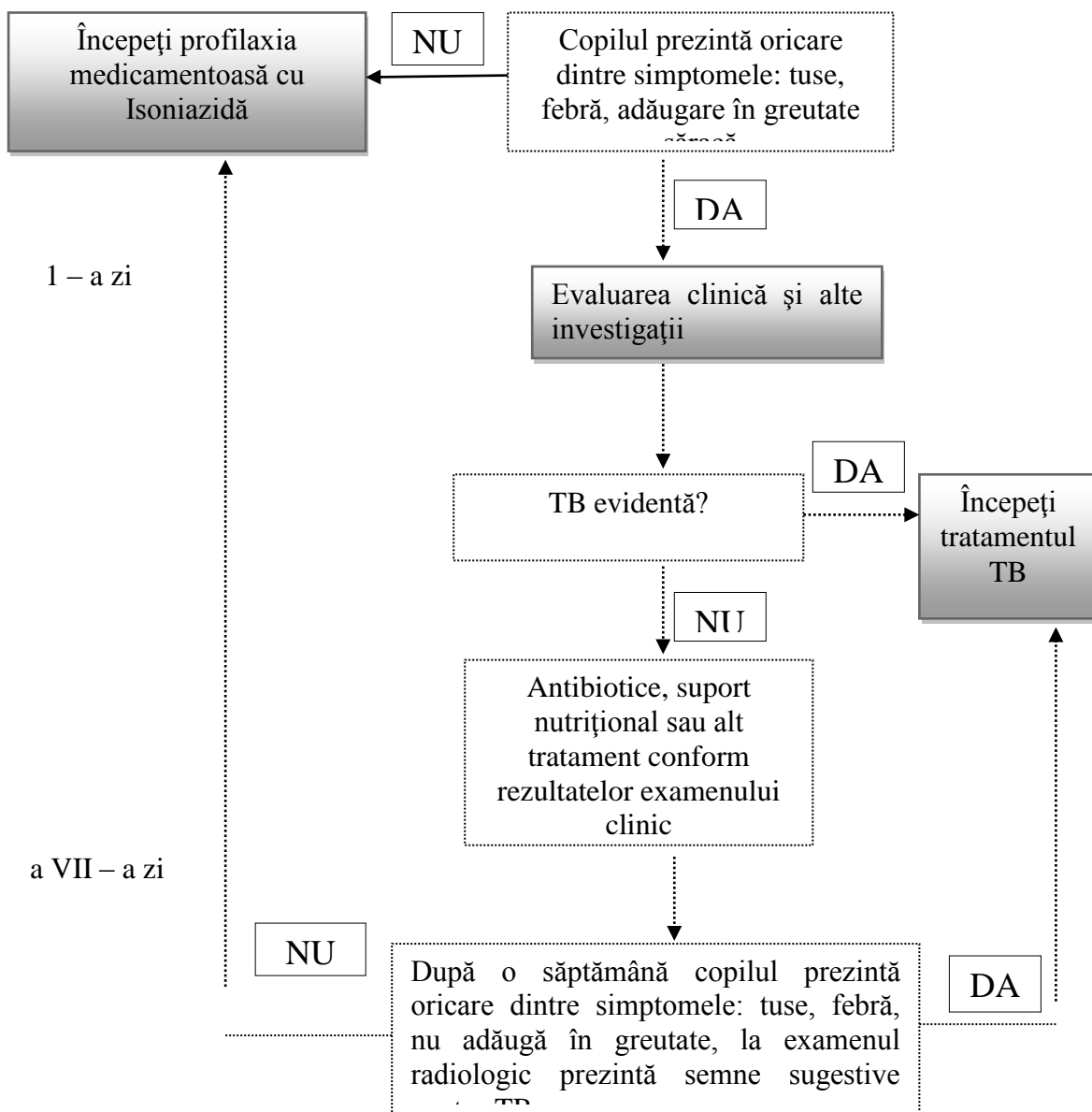
## ANEXE

### Anexa 1. Algoritm diagnosticului TB la copiii simptomatici.

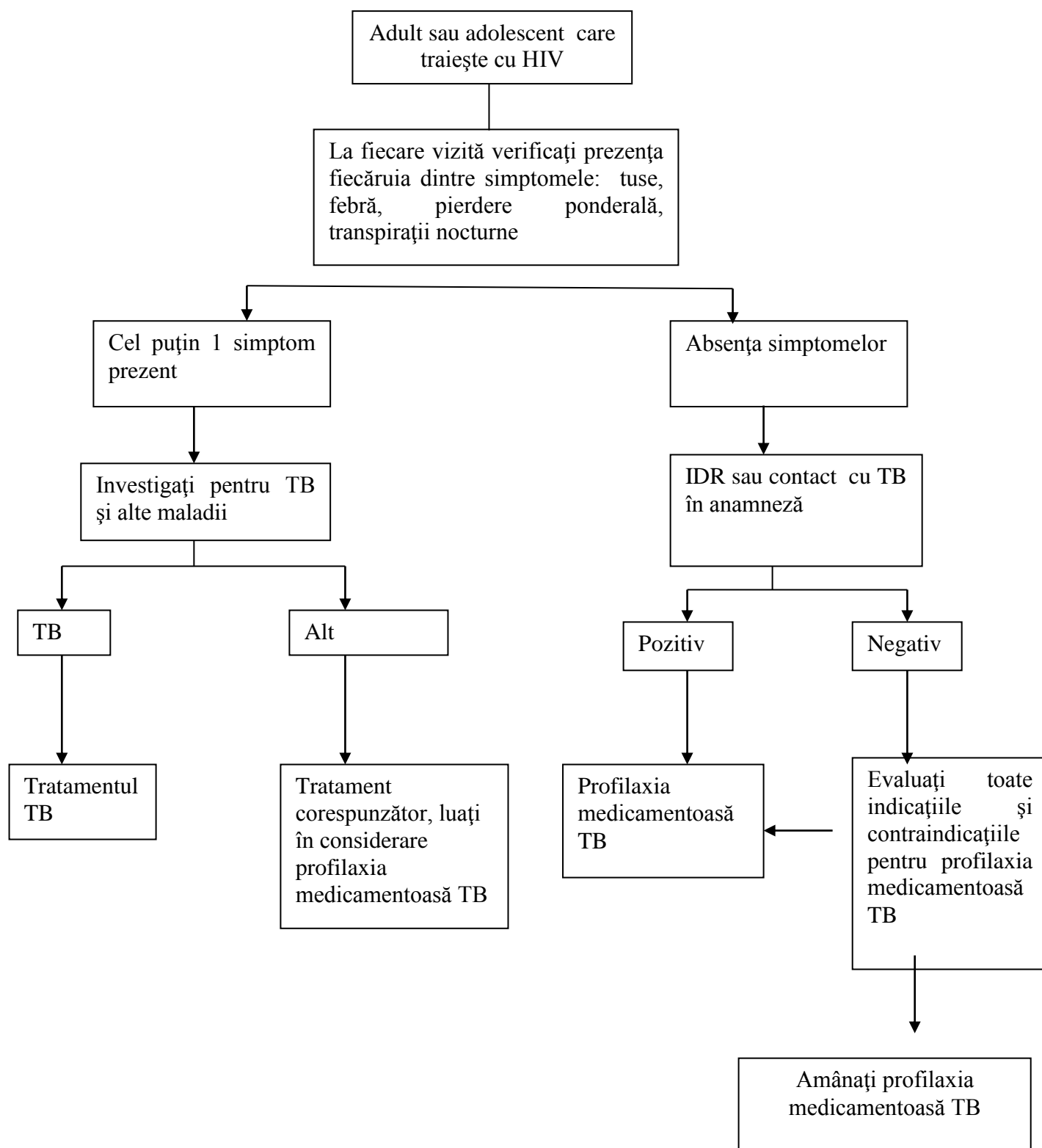




**Anexa 2. Algoritmul de diagnostic TB la copiii și adolescenții din contactul cu bolnavii TB.**



**Anexa 3. Algoritm de depistare a TB la copiii și adolescenții care trăiesc cu HIV.**



#### **Anexa 4. Managementul complicațiilor postvaccinale BCG.**

Pentru confirmarea diagnosticului de complicații post-vaccinale BCG sunt utilizate:

- **metodele bacteriologice** - izolarea culturii patogene cu confirmarea apartenenței sale la *M.bovis BCG*, prin determinarea proprietăților sale biologice: creșterea, morfologia, proprietățile tinctoriale, testul nitrat, activitatea catalazei, rezistența la medicamente;
- **metodele molecular-genetice** pentru identificarea agentului patogen (PCR).

Criteriile esențiale pentru diagnosticul osteitei BCG este depistarea modificărilor histologice, specifice tuberculozei în țesuturile derivate din sursă ca urmare a diagnosticului (biopsie) sau tratamentului chirurgical.

Dacă nu puteți verifica agentul patogen care aparține *M.bovis BCG*, diagnosticul complicațiilor post-vaccinale se stabilește pe baza examenului clinic, radiologic și de laborator.

#### **Anexa 5. Tratamentul complicațiilor postvaccinale BCG.**

##### **Tratament medicamentos**

În cazuri de leziuni cutanate locale se adminstrează 2 preparate antituberculoase Isoniazida și Rifampicina per os dozarea conform masei corporale timp de 2-3 luni.

Complicațiile din categoria II - Infecția BCG persistentă și diseminată, inclusiv osteitele se tratează ca și TB diseminată gravă, cu scheme care nu includ Pirazinamida – la care *M. bovis* are rezistență naturală.

Tratamentul cu antibiotice (de ex. Eritromicina) este indicat pentru tratamentul limfadenitei supurative dovedită a fi cauzată de suprainfecția cu bacterii piogeni, cum ar fi *Streptococcus pyogenes* sau *Staphylococcus aureus*, ca terapie definitivă sau adjuvant al intervenției chirurgicale.

Pentru tratamentul local al colecțiilor purulente (abcese subcutanate, adenopatii supurate), după puncția de evacuare a puroiului, se pot introduce local preparatele antituberculoase (soluție de izoniazidă, soluție de rifampicină sau soluție de izoniazidă plus streptomycină).

##### **Aspirație cu ac**

În cazul limfadenitei supurative post-BCG, dacă este netratată, pot apărea perforație spontană și formarea sinusurilor. Aspirația cu ac poate ajuta la prevenirea acestei complicații și scurtarea duratei de vindecare, în afară de aceasta, oferă informații valoroase pentru diagnostic. Uneori sunt necesare aspirații repetate pentru gestionarea optimală. Se consideră a fi o opțiune mai sigură, în comparație cu excizia chirurgicală totală, care, probabil, va necesita anestezie generală la copii mici. Utilizarea terapiei locale cu instilația Isoniazidei în timpul aspirației cu ac.

##### **Excizie chirurgicală**

Excizia chirurgicală este o modalitate de a elimina definitiv nodulul limfatic. Cu toate acestea, pacientul trebuie să suporte riscurile anesteziei generale, în plus, la riscurile de manipulare chirurgicală, care sunt considerabile mai mari la sugari, comparativ cu persoanele mai în vârstă. Excizia chirurgicală trebuie să fie considerată ca ultima soluție, în cazul în care aspirația cu ac a eșuat.

##### **Abces rece**

Abcesul rece este înlăturat chirurgical împreună cu capsula, se aplică pansament cu Dimexid și Rifampicină sau Dimexid, Isoniazidă și Rifampicină. În plus, copiii primesc un tratament

specific cu Isoniazidă și Rifampicină per os, dozarea conform masei corporale, timp de 2-3 luni.

**NOTĂ:** Complicațiile postvaccinale 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).

**Anexa 6. Volumul, frecvența și realizatorii măsurilor antiepidemice în focarele de TB.**

Nr	Măsurile în focar	Grupul de risc epidemiologic al focarului			Realizatorii
		1	2	3	
1.	Izolarea, la necesitate, spitalizarea bolnavului.	La depistare	La depistare	La depistare	SFP, AMP, CSP teritorial.
2.	Dezinfecția terminală	La izolarea și scoaterea din evidență a bolnavului.	La izolarea și scoaterea din evidență a bolnavului.	La izolarea și scoaterea din evidență a bolnavului.	CSP teritorial
3.	Dezinfecția curentă în focar	Perioada riscului de transmitere a infecției.	Perioada riscului de transmitere a infecției.	Perioada riscului de transmitere a infecției.	Bolnavul, membrii familiei; AMP
4.	Examinarea epidemiologică	La înregistrare La scoaterea din evidență	La înregistrare La scoaterea din evidență	La înregistrare La scoaterea din evidență	CSP teritorial; SFP; AMP.
5.	Vizita FP cu examenul contacților	La depistare și 1 vizită la 3 luni	La depistare și 1 vizită la 3 luni	La depistare și 1 vizită la 3 luni	SFP
6.	Vizita asistentului FP	1 vizită la 2 luni	1 vizită la 3 luni	1 vizită la 3 luni	SFP
7.	Vizita MF cu examenul contacților	La depistare și 1 vizită în lună	La depistare și 1 vizită în lună	La depistare și 1 vizită în lună	Serviciul AMP
8.	Examenul și supravegherea medicală a contacților	1. La înregistrare. 2. Perioada riscului de transmitere a infecției. 3. Timp de 12 luni de la vindecare, abacilare, plecare, decesul bolnavului	1. La înregistrare. 2. Perioada riscului de transmitere a infecției. 3. Timp de 6 luni de la vindecare, abacilare, plecare, decesul bolnavului.	1. La înregistrare. 2. Perioada riscului de transmitere a infecției. 3. Timp de 3 luni de la vindecare, abacilare, plecare, decesul bolnavului.	SFP; Serviciul de AMP

9.	Administrarea tratamentului preventiv.	Conform prescripțiilor FP	Conform prescripțiilor FP		AMP; SFP
----	--	---------------------------	---------------------------	--	----------

**Anexa 7. Reacțiile adverse la preparatele antituberculoase. Clasificarea. Modul de acțiune.**

<b>Reacțiile adverse:</b>
Majoritatea reacțiilor 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.
<b>Se disting următoarele reacții adverse în funcție de impactul asupra tratamentului:</b>
<i>Ușoare</i> – regimul de tratament rămâne nemodificat; <i>Moderate</i> – 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; <i>Severe</i> – stoparea definitivă a administrării medicamentului cauzal.

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

Reacția adversă	Medicamente responsabile	Acțiuni
<i>Grave (majore)</i>	<b>Stopați administrarea medicamentului cauzal și adresați-vă medicului</b>	
<b>Erupții cutanate cu /sau fără prurit</b>	Streptomicina; Izoniazida; Rifampicina; Pirazinamida.	Stoparea administrării preparatelor antituberculoase
<b>Hipoacuzie (fără dop de cerumen la otoscopie)</b>	Streptomicina	Stoparea administrării Streptomicinei
<b>Amețeli (vertij și nistagm)</b>	Streptomicina	Stoparea administrării Streptomicinei
<b>Micșorarea debitului urinar.</b>	Streptomicina	Stoparea administrării Streptomicinei
<b>Icter (excluderea altor cauze); Hepatita</b>	Izoniazida; Pirazinamida; Rifampicina.	Stoparea administrării preparatelor antituberculoase
<b>Confuzie (suspectați insuficiența hepatică acută medicamentoasă, dacă a apărut icterul)</b>	Majoritatea preparatelor antituberculoase	Stoparea administrării preparatelor antituberculoase

<b>Scăderea acuității vizuale și/sau dereglarea percepției cromatice (excluderea altor cauze).</b>	Etambutol	Stoparea administrării Etambutolului
<b>Șoc; Purpură trombocitopenică; Insuficiență renală acută.</b>	Rifampicina	Stoparea administrării Rifampicinei
<i>Negrave (minore)</i>	<b>Continuarea tratamentului antituberculos, verificarea dozelor administrate</b>	
<b>Anorexie; Vomă; Crampe abdominale.</b>	Pirazinamida; Rifampicina; Izoniazida.	Administrarea medicamentelor în timpul mesei sau înainte de culcare. Sugați pacienților să înghită medicamentele încet, cu puțină apă. Dacă simptomele persistă sau se agravează, sau în cazul vomitării prelungite apar urme de sângerare, reacțiile sunt considerate severe și pacientul trebuie să consulte urgent medicul.
<b>Artralgie</b>	Pirazinamida	Aspirina sau un alt antiinflamator non steroidian sau paracetamol.
<b>Fierbințeală; Amorțeală sau senzație de furnicătură a membrilor superioare sau inferioare</b>	Izoniazida	Piridoxina 50–75 mg/zi; Doza profilactică 25 mg/zi .
<b>Somnolență</b>	Izoniazidă	Repaos verbal. Administrarea medicamentului înainte de culcare.
<b>Urină de culoare portocalie/roșie</b>	Rifampicina	Repaos verbal. Pacientul trebuie prevenit despre posibilitatea apariției reacțiilor adverse în urma administrării tratamentului.
<b>Sindrom gripal (febră, frisoane, durere de cap, artralгии)</b>	Administrarea cu întreruperi a rifampicinei	Modificarea modului de administrare a rifampicinei de la administrare cu întreruperi la administrarea zilnică.

### **Anexa 9. Interacțiunea preparatelor antituberculoase cu alte preparate medicamentoase.**

<b>Izoniazida</b>
- 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.
<b>Rifampicina</b>
- Favorizează metabolizarea și scăderea concentrațiilor plasmatică, cu reducerea eficacității a glucocorticoizilor, sulfamidelor antidiabetice, anticoagulantelor orale, digoxinei, asociații estroprogestative, barbiturice, Cloramfenicol (asocierea necesită ajustarea dozelor sau este contraindicată).
- Crește hepatotoxicitatea Isoniazidei.
- 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.
<b>Pirazinamida</b>
- Scade eficacitatea medicamentelor antigutoase.
- Scade concentrația plasmatică a Ciclosporinei.
- Asocierea cu Rifampicina și Isoniazida potențiază efectele de hepatotoxice și apariția altor reacții adverse grave.
- Administrarea cu alcool crește riscul de hepatotoxicitate.
<b>Etambutol</b>
- 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, Digitalice, Cloramfenicol.
- Ingestia concomitentă de alcool poate crește efectul oculotoxic.
<b>Streptomicina</b>
- 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.
<b>Fluorochinolone</b>
- Prelungește intervalul QT. Necesită administrare cu precauție în asocierre cu antiaritmicele clasa I A și clasa a III-a, 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).
- Prelungirea 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 de administrarea, în asociere cu alte medicamente eliminate prin

secreție tubulară renală (Furasemid, 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 plasmatice 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 iclosporină, Teofilină/Metilxantină, Warfarină, la administrarea concomitentă cu Chinolonele.

### Anexa 10. Grupele de medicamente utilizate în tratamentul TB

Grupul	Medicamente (abreviere)
<b>Medicamente pentru tratamentul tuberculozei sensibile (linia I)</b>	
<b>Grupul 1:</b> Medicamente de linia a I-a cu administrare per os	Isoniazida (H) Rifampicina (R) Pirazinamida (Z) Etambutol (E)
<b>Medicamente pentru tratamentul tuberculozei RR și MDR/XDR</b>	
<b>Grupul A:</b> Fluorochinolone	Levofloxacină (Lfx) Moxifloxacină (Mfx)
<b>Grupul B:</b> Medicamente injectabile	Kanamycinum* (Km) Amikacina (Am) Capreomicina (Cm)
<b>Grupul C:</b> <b>Alte medicamente de bază (linia II)</b>	Etionamida (Eto)/Protionamida* (Pto) Cicloserina (Cs)/Terizidona* (Trd) Linezolidă (Lzd) Clfazimină* (Cfz)
<b>Grupul D:</b> Medicamente cu date limitate privitor la eficacitatea/durata de administrare	<b>D1</b> Pirazinamida (Z) Etambutol (E) Isoniazida în doze mari (doză mare H) <b>D2</b> Bedaquilină* (Bdq) Delamanida* (Dlm) <b>D3</b> Acid Para-Aminosalicilic (PAS) Imipenem/Cilastatin (Ipm/Cln) Merpenem Amoxicilina/Clavulanate (Amx/Clv)

### Anexa 11. Medicamentele antituberculoase - forme farmaceutice pentru copii.

Faza intensivă		
Categoria	Regimul	Medicamente
Cazuri noi (5-20 kg)	2RHZE	RHZ 60/30/150
		RH 60/60
		E100



	<b>2RHZ</b>	<b>RHZ 60/30/150</b>
		<b>RH 60/60</b>
<b>Cazuri noi (21-30 kg)</b>	<b>2RHZE</b>	<b>RHZE 150/75/400/275</b>
		<b>RH 60/60</b>
	<b>2RHZ</b>	<b>RH 150/75</b>
		<b>RH 60/60</b>
		<b>Z400</b>
<b>Cazuri de retratament (5-20 kg)</b>	<b>2SRHZE/1RHZE</b>	<b>RHZ 60/30/150</b>
		<b>RH 60/60</b>
		<b>E100</b>
		<b>S1</b>
<b>Cazuri de retratament (21-30 kg)</b>	<b>2SRHZE/1RHZE</b>	<b>RHZE 150/75/400/275</b>
		<b>RH 60/60</b>
		<b>S1</b>
<b>Faza de continuare</b>		
<b>Categoria</b>	<b>Regimul</b>	<b>Medicamente</b>
<b>Cazuri noi (5-20 kg)</b>	<b>4RH</b>	<b>RH 60/30</b>
		<b>RH 60/60</b>
<b>Cazuri noi (21-30 kg)</b>	<b>4RH</b>	<b>RH 150/75</b>
		<b>RH 60/60</b>
<b>Cazuri de retratament (5-20 kg)</b>	<b>5RHE</b>	<b>RH 60/30</b>
		<b>RH 60/60</b>
		<b>E100</b>
<b>Cazuri de retratament (21-30 kg)</b>	<b>5RHE</b>	<b>RH 150/75</b>
		<b>RH 60/60</b>
		<b>E400</b>

**Anexa 12. Orientări provizorii în tratamentul TB la copiii mici (până la 25 kg), conform dozelor fixe folosite în prezent (RHZ 60/30/150) și dozele raportate la kg/corp.**

Pentru a permite utilizarea combinațiilor de doze fixe în scopul obținerii dozelor dorite, pentru tratamentul TB la copii, OMS a întocmit standarde reflectate în această anexă, ca o măsură provizorie, pe baza următorilor indicii:

- Comprimate dispersabile de calitate trebuie folosite ori de câte ori este posibil, în special, pentru copiii care nu pot înghiți comprimate solide.

- Regimurile sunt bazate pe asocierea dozelor fixe, dar în unele cazuri poate fi administrat un produs cu un singur component.
- Aceste doze se administrează o dată pe zi, este de dorit evitarea fragmentării tabletelor.
- Dozele recomandate sunt, în general, sub limita superioară a celor presupuse, pentru a minimaliza riscul de toxicitate.

Aceste orientări înlocuiesc recomandările provizorii publicate de OMS în 2009: *Dosing instructions for the use of currently available fixed-dose combination TB medicines for children.*

Odată ce copilul a atins greutatea de 25 kg, pot fi administrate preparatele și dozele ca la adulți.

Masa corporală	Numarul de comprimate		
	Faza intensiva		Faza de continuare
	RHZ (60/30/150)	E (100)	RH (60/30)
4-6 kg	1	1	1
7-10 kg	2	2	2
11-14 kg	3	2	3
15-19 kg	4	3	4
20-24 kg	5	4	5

**Tratamentul TB la copii mici (până la 25kg) folosind asocierea dozelor fixe valabile (RHZ 60/30/150) și dozele raportate la kg/ corp**

Masa corporală (kg)	Numarul de tablete	Doza efectivă (mg/kg) primită atunci când se utilizează numărul de comprimate care conțin dozele în conformitate cu masa corporală		
		Rifampicina 60mg	Isoniazida 30mg	Pirazinamida 150mg
4	1	15.0	7.5	37.5
5	1	12.0	6.0	30.0
6	1	10.0	5.0	25.0
7	2	17.1	8.6	42.9
8	2	15.0	7.5	37.5
9	2	13.3	6.7	33.3
10	2	12.0	6.0	30.0
11	3	16.4	8.2	40.9
12	3	15.0	7.5	37.5
13	3	13.9	6.9	34.6
14	3	12.9	6.4	32.1
15	4	16.0	8.0	40.0
16	4	15.0	7.5	37.5
17	4	14.1	7.1	35.3
18	4	13.3	6.7	33.3
19	4	12.6	6.3	31.6
20	5	15.0	7.5	37.5
21	5	14.3	7.1	35.7
22	5	13.6	6.8	34.1
23	5	13.0	6.5	32.6
24	5	12.5	6.3	31.3

**Anexa 13. Preparatele antituberculoase utilizate în tratamentul TB RR/MDR și TB XDR la copii.**

Grupul	Medicamentul	Doza zilnică la adult în mg/kg	Doza maximală zilnică la adult (mg)	Doza zilnică la copil în mg/kg (maximum mg) <sup>a</sup>
Grup 1: Medicamentele de Linia a I-a cu administrare perorală	Etambutol	20 - 25	2000	15
	Pirazinamidă	30 - 40	2000	
Grup 2: Medicamentele injectabile Aminoglicozidele Poliptidele ciclice	Amikacina	15 -20	1000	15 – 22.5 (1000)
	Kanamicina*	15 -20	1000	15 – 30 (1000)
	Capreomicina	15 -20	1000	15 – 30 (1000)
Grup 3: Fluorochinolone	Ofloxacina	15 - 20	800	15 – 30 (800) 2 x pe zi
	Levofloxacina	7.5 -10	750	7.5 -10 (750)
	Moxifloxacina	7.5 -10	400	7.5 -10 (400)
Grup 4: Medicamentele de linia a II-a cu administrare perorală	Ethionamida (sau Prothionamida)	15 - 20	1000	15 – 20 (1000) 2 x pe zi
	Cicloserina (sau Terizidona)	10 - 20	1000	10 – 20 (1000) 1x / 2 x pe zi
	PAS <sup>e</sup> (4 gr pliculețe)	150	12000	150 (12000) 2x / 3 x pe zi
Grup 5: Medicamentele cu date limitate privitor la eficacitatea/durata de administrare. Aici se includ și medicamentele anti-TB noi	Bedaquilină*	-	400 mg o dată pe zi, timp de 2 săptămâni, urmate de 200 mg, de 3 ori pe săptămână, timp de 22 de săptămâni	Nu au fost încă stabilite

	Delamanida*		100 mg de două ori pe zi, indiferent de greutatea corporală, pentru o perioadă de șase luni	Nu a fost încă stabilite
	Linezolid*	10 -12, 2x pe zi	300, 1x / 2x pe zi	Până la 10 ani - 10 mg/kg, de trei ori pe zi; mai mare de 10 ani - 10 mg/kg (doza maximă 600 mg de două ori pe zi); 10 mg/kg/doză la fiecare 12 ore
	Clofazimina	3 – 5	300	În caz de TB XDR se recomandă o doză de 3-5 mg/kg, până la un maxim de 100 mg zilnic La copiii mai mici, doza poate fi administrată intermitent, pentru a realiza o doză zilnică medie de 3-5 mg/kg.
	Amoxicilina/Clavulanate	15 Amoxicilina 3 x pe zi		
	Imipenem/Cilastatin	numai i/v		
	Izoniazida în doze mari	15 - 20 g	400	
	Tioacetazona	3 - 4	150	
	Claritromicina	7.5 – 15, 2x pe zi	500, 2x pe zi	

a) La copiii, dozele tuturor medicamentelor, inclusiv fluorochinolonele, trebuie să fie la limita superioară a intervalelor recomandate, dacă este posibil, cu excepția Etambutolului.

Etambutolul trebuie să fie dozat 15 mg/kg, și nu 25 mg/kg, cum este utilizat uneori la adulții cu TB drogerezistentă, deoarece monitorizarea nevrozei optice este mai dificilă la copii.

b) TSM ar putea nu fi neveridic - utilizați un medicament suplimentar dacă TSM nu se face sau rezultatul este susceptibil.

c) Alegeți un medicament în fiecare dintre aceste grupuri; Amikacina este preferată față de Kanamicină la copii. Injecția intramusculară a Amikacinei este foarte dureroasă și trebuie de preferat infuzie intravenoasă.

d) Alegeți unu sau mai multe dintre aceste medicamente pentru a face în total patru medicamente noi.

e) PAS (inclusiv PAS Na) este administrat în mediu acid (de exemplu, iaurt sau suc de portocale) pentru îmbunătățirea absorbției.

f) Luați în considerație utilizarea acestor medicamente, în cazul în care nu există medicamente insuficiente din alte grupuri pentru a construi un regim acceptabil. Fiecare medicament este considerat ca doar o jumătate de medicament, prin urmare, două medicamente din acest grup se socot ca un medicament suplimentar.

g) La adulți, Isoniazida în doze mari este definită ca 16-20 mg/kg, pe zi.

h) Dozarea Linezolid pentru TB este incertă, dar doze mai mici (300 mg de două ori pe zi sau chiar de 300 mg, pe zi la adulți) provoacă mai puține efecte adverse și încă pare eficace.

i) Thioacetazone nu trebuie utilizată la persoanele care trăiesc cu HIV, din cauza riscului reacțiilor adverse grave care pun viața în pericol.

**NOTĂ:** Levofloxacină este administrată de două ori pe zi, pentru copiii mai mici de 5 ani – 15 - 20 mg/kg/zi. Pentru copiii ce au vârsta de peste 5 ani, o dată pe zi – 7,5 – 10 mg/kg/zi. Deoarece copiii mai mici de cinci ani metabolizează Levofloxacină mai repede, decât cei în vârstă de peste 5 ani.

#### **Anexa 14. Caracteristicile preparatului Bedaquiline (Bdq)**

<i>Clasa medicamentelor: Diarylquinoline</i>	
<b>Activitatea împotriva TB, mecanismul de acțiune și metabolismul</b>	<p>Bactericidă. Inhibă sinteza ATP; metodă nouă de acțiune. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare terminală a Bedaquilinei și a Metabolitului activ N-monodesmetil (M2) este de aproximativ 5,5 luni. CYP3A4 este principala izoenzimă CYP implicată în metabolizarea Bedaquilinei. Metabolismul duce la formarea metabolitului N-monodesmetil (M2). M2 se consideră că nu are o contribuție semnificativă la eficacitatea clinică, având în vedere expunerea sa medie mai redusă (23-31%) la om și activitatea antimicobacteriană mai redusă (de 4-6 ori mai mică) comparativ cu compusul de bază.</p> <p>Concentrațiile M2 pare să coreleze cu prelungirea intervalului QT. O mare parte din doza administrată este eliminată în materiile fecale. Clearance-ul renal al medicamentului nemodificat este nesemnificativ.</p>

<b>Doza</b>	<p>Doza recomandată pentru adulți este:</p> <p>Săptămânile 1-2: 400 mg, o dată pe zi, cu alimente.</p> <p>Săptămânile 3-24: 200 mg, de trei ori pe săptămână (cu un interval de cel puțin 48 de ore între doze), cu alimente.</p> <p>Durata totală a tratamentului este de 24 de săptămâni.</p> <p>Copii: Dozele încă nu sunt stabilite.</p> <p>Pacienților trebuie să li se recomande să ia medicamentul exact așa cum le este prescris și să finalizeze întreaga durată a tratamentului.</p> <p>Dacă se omite o doză în timpul primelor două săptămâni de tratament, pacienții nu trebuie să compenseze doza omisă ci trebuie să continue cu schema de tratament obișnuită.</p> <p>Dacă se omite o doză începând cu săptămâna a treia, pacienții trebuie să ia doza de 200 mg omisă cât mai curând posibil și, apoi, să revină la schema de tratament cu trei administrări pe săptămână.</p>
<b>Forma farmaceutică</b>	Comprimate 100 mg
<b>Depozitarea</b>	A păstra comprimatele la temperatura camerei (15-25°C).
<b>Absorbția orală</b>	Medicamentul trebuie administrat pe cale orală, împreună cu alimentele, deoarece administrarea cu alimente crește biodisponibilitatea orală de aproximativ 2 ori. Comprimatul trebuie înghițit întreg, cu apă.
<b>Penetrarea în LCR</b>	Nu sunt disponibile date privind penetrare în SNC.
<b>Situații speciale</b>	<p>Utilizarea în timpul sarcinii / alăptării: nu este recomandat în timpul sarcinii sau alăptării din cauza datelor limitate. Studiile de reproducere efectuate la șobolani și iepuri, nu au evidențiat nici un efect dăunător asupra fătului.</p> <p>Utilizarea în boala renală: nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, până la moderată (nu sunt stabilite dozele în insuficiența renală severă, utilizați cu prudență).</p> <p>Utilizarea în boala hepatică: nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, până la moderată. Dozarea și toxicitatea nu sunt bine stabilite în insuficiența hepatică severă, utilizați cu precauție și numai în cazul în care beneficiile depășesc riscurile.</p>
<b>Reacții adverse</b>	<p>Frecvente: tulburări gastrointestinale (greață, vomă, dureri abdominale, pierderea apetitului), dureri articulare (artralgii), dureri de cap. (Notă: hemoptizii și dureri toracice au fost, de asemenea, raportate mai frecvent în grupul care a primit Bedaquiline, decât în grupul cu tratament placebo).</p> <p>Mai puțin frecvente: prelungirea intervalului QT, hiperuricemie, fosfolipidoza (acumularea de fosfolipide în tesuturile organismului), aminotransferazele crescute. Posibil un risc crescut de pancreatită.</p>

	<p>ATENȚIONĂRI: un dezechilibru semnificativ între decese a fost observat în Trialul C208 Etapa 2, cu un număr mai mare de decese în grupul de tratament cu Bedaquilina (10 vs 2 din grupul de tratament cu placebo; RR = 5,1; p = 0,017). Nici o moarte subită nu a fost raportată în studiu. Dezechilibrul observat în ceea ce privește decesele din cele două grupuri de tratament nu a fost explicat.</p>
<b>Contraindicații</b>	<p>Nu utilizați și întrerupeți Bedaquilina:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aritmie ventriculară clinic semnificativă;</li> <li>• un interval QTcF de &gt; 500 ms (confirmat prin ECG repetate);</li> <li>• boală hepatică severă.</li> </ul> <p>Utilizarea cu precauție în următoarele situații (cu monitorizarea ECG mai frecventă și evaluare a riscului versus beneficii):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• utilizarea cu alte medicamente care prelungesc intervalul QT ;</li> <li>• antecedente de „torsada vârfurilor”;</li> <li>• antecedente personale sau heredocolaterale de prelungire congenitală a intervalului QT;</li> <li>• antecedente sau prezența hpotiroidismului;</li> <li>• antecedente sau prezența bradiaritmiei;</li> <li>• antecedente de insuficiență cardiacă necompensată;</li> <li>• nivelul de calciu ser, magneziu sau potasiu sub limitele inferioare ale normei.</li> </ul>
<b>Interacțiuni medicamentoase</b>	<p>Bedaquilina este metabolizată de către CYP3A4. Rifampicina (un inductor al CYP3A4) reduce Bedaquilina dinn sânge în jumătate. Efavirenz, bazat pe un studiu cu o doză unică pare a reduce cantitatea Bedaquilinei prin inducerea CYP3A4. Inhibitori ai CYP3A4 (de exemplu, medicamentele Azole anti-fungice, unele macrolide, inhibitorii de protează, și multe altele) pot ridica nivelul de Bedaquiline, dar pot fi luate în considerare pentru utilizare în cazul în care beneficiile depășesc riscurile.</p> <p>Se va evita utilizarea cu alte medicamente care prelungesc intervalul QT, ca suplimentar prelungirea intervalului QT poate să apară (de exemplu: Clofaziminele, Fluorochinolonele, Delamanid, medicamentele Azole anti-fungice, și multe altele); orice eveniment sincopal (leșin) ar trebui să determine o evaluare medicală imediată și o ECG.</p>
<b>Monitorizarea</b>	<p>O ECG trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului și cel puțin la 2, 12 și 24 de săptămâni după începerea tratamentului. Mai frecvent, dacă sunt prezente afecțiuni cardiace, hipotiroidismul sau dezechilibre electrolitice. Testele</p>

	funcției hepatice trebuie efectuate lunar.
<b>Instruirea pacientului</b>	<p>Pacientul trebuie informat că Bedaquilina este un medicament antituberculos nou și ar putea exista riscuri și efecte secundare necunoscute. La administrarea Bedaquilinei pot apărea următoarele reacții adverse grave: moartea, tulburări ale ritmului cardiac și/sau hepatita. Acest medicament trebuie luat cu alimente. Evitați alcoolul. Pacientul trebuie informat că într-un studiu clinic, mai multe decese au fost observate la persoanele care au fost tratate cu Bedaquilina, comparativ cu persoanele care nu au primit.</p> <p>Pacienții trebuie instruiți să informeze lucrătorii medicali imediat, dacă apar oricare dintre următoarele situații:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• durerile abdominale;</li> <li>• îngălbenirea pielii și a ochilor;</li> <li>• palpitații;</li> <li>• dureri toracice;</li> <li>• leșin și evenimente aproape de leșin.</li> </ul>

### **Anexa 15. Caracteristicile preparatului Linezolid (Lzd).**

<b>Clasa medicamentelor: Oxazolidinonele</b>	
<b>Activitatea împotriva TB, mecanismul de acțiune și metabolismul</b>	Are in vitro activitate bactericidă - creșterea experienței clinice; Inhibă sinteza proteinelor.
<b>Doza</b>	<p><b>Adulți:</b> 600 mg, o dată pe zi. (Reducerea până la 400-300 mg / zi, dacă reacțiile adverse grave se dezvoltă).</p> <p><b>Copii:</b> 10 mg/kg de trei ori pe zi, la copii până la 11 ani și 10 mg/kg (doza maximă de 600 mg) de două ori pe zi, la copii mai mari. 10 mg/ kg/ doză la fiecare 12 ore.</p> <p>Vitamina B6: Toți pacienții trebuie să primească vitamina B6 în timpul tratamentului cu Linezolidă.</p>
<b>Forma farmaceutică</b>	<p>Comprimate filmate: 400 și 600 mg; Soluție intravenoasă: 2 mg/ml: 100, 200 sau 300 mg, în pungi. Dozele intravenoase sunt administrate timp de 30-120 de minute.</p> <p>Pulbere orală pentru suspensie: 100 mg/5 ml, flacon - 240 ml.</p>
<b>Depozitarea</b>	<p>A păstra comprimatele la temperatura camerei (15-25°C). Suspensia orală reconstituită poate fi păstrată la temperatura camerei timp de 21 de zile.</p> <p>Preparatul parenteral trebuie să fie păstrat la temperatura camerei (protejat de lumină și nu congelat).</p>
<b>Absorbția orală</b>	Absorbția orală aproape completă.
<b>Penetrarea în LCR</b>	Concentrațiile în LCR sunt aproximativ 1/3 din cele serice în studii



	pe animale și linezolidul a fost utilizat în tratamentul meningitei la om.
<b>Situații speciale</b>	<p><b>Utilizarea în timpul sarcinii/ alăptării:</b> Nu se recomandă în timpul sarcinii sau alăptării din cauza datelor limitate.</p> <p><b>Utilizarea în boala renală:</b> Nu se recomandă ajustarea dozei, dar metaboliții pot să acumuleze.</p> <p><b>Utilizarea în boala hepatică:</b> Rar se asociază cu creșterea transaminazelor.</p>
<b>Reacții adverse</b>	<p>Mielosupresia (scăderea nivelului de trombocite, scăderea nivelului de leucocite și/sau anemia).</p> <p>Diareea și greața.</p> <p>Optice și neuropatia periferică pot fi ireversibile și administrarea linezolidului trebuie oprită, în cazul în care acestea se dezvoltă; cântărește riscul de orbire permanentă sau neuropatie permanentă.</p> <p>Acidoză lactică - pacienții care prezintă greață sau vărsături recurente, acidoza inexplicabilă, sau un nivel scăzut de bicarbonat în timpul tratamentului cu Linezolid, trebuie să beneficieze de o evaluare medicală imediată, inclusiv, evaluarea acidului lactic în sânge.</p>
<b>Contraindicații</b>	<p>Hipersensibilitate la oxazolidinonele.</p> <p>Simptomele de neuropatie (dureri, senzație de amorțeală, furnicături sau slăbiciune în extremități).</p>
<b>Interacțiuni medicamentoase</b>	<p>Se va evita utilizarea la pacienții tratați cu medicamente serotonergice, cum ar fi: inhibitorii de monoaminoxidază (MAO), inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (de exemplu: Fluoxetina, Paroxetina), Litiu, Antidepresive triciclice, etc. deoarece pot provoca reacții grave la nivelul SNC, cum ar fi sindromul serotonergic.</p>
<b>Monitorizarea</b>	<p>Monitorizarea neuropatiei periferice și nevritei optice (testele acuității vizuale la fiecare două luni sau, în cazul în care se dezvoltă simptomele, examenul clinic al neuropatiei periferice se va efectua lunar sau dacă se dezvoltă simptomele).</p> <p>Monitorizarea analizei complete a sângelui săptămânal în perioada inițială, apoi lunar, iar apoi după necesități pe baza simptomelor. Există puțină experiență clinică, privind utilizarea prelungită.</p>
<b>Instruirea pacientului</b>	<p>Acest medicament poate fi luat cu /sau fără alimente.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Luați cu alimente, în cazul în care irită stomacul. Evitați alimentele și băuturile care conțin tiramină: brânzeturi vechi, carne uscată, varză acră, sos de soia, bere și vinuri roșii.</li> <li>• Asigurați-vă că medicul dumneavoastră știe dacă luați medicamente pentru răceală, congestie sau depresie.</li> </ul> <p>Pacienții trebuie instruiți să informeze lucrătorii medicali imediat dacă apar oricare dintre următoarele situații:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dureri, senzație de amorțeală, furnicături sau slăbiciune în extremități;</li> <li>- scaun negru (gudron) sau diaree severă;</li> <li>- sângerare sau vânătăi neobișnuite;</li> <li>- oboseală sau slăbiciune neobișnuită;</li> <li>- dureri de cap, greață sau vomă.</li> </ul>

## Anexa 16. Caracteristicile preparatului Delamanid (Dlm).

<i>Clasa medicamentelor: Nitroimidazole</i>	
<b>Activitatea împotriva TB, mecanismul de acțiune și metabolismul</b>	<p>Modul de acțiune farmacologică al Delamanidului implică inhibarea sintezei componentelor peretelui celular a micobacteriilor, acizilor metoxi-micolic și keto-micolic. Metabolitul intermediar reactiv, format din Delamanid și derivatul Desnitro-imidazooxazole, se consideră, că joacă un rol vital în inhibarea producerii acidului micolic.</p> <p>Delamanida este metabolizat de enzimele citocromului P450, cum ar fi CYP3A4 și formarea principalului său metabolit este reglementată de albumina plasmatică. Metaboliții identificați ai Delamanidei nu prezintă activitate antimicobacteriană.</p> <p>Profilul complet metabolic al Delamanidei la om nu a fost încă pe deplin elucidat.</p>
<b>Indicații</b>	<p>Recomandarea actuală pentru utilizarea Delamanidului este valabilă pentru adulți (<math>\geq 18</math> ani) cu boala TB MDR pulmonară, inclusiv persoanele care trăiesc cu HIV.</p> <p>De asemenea, această recomandare se referă la pacienții cu rezistență suplimentară sau intoleranță la fluorochinolone sau medicamentele injectabile de linia a doua, cu leziuni extinse, stadiile avansate ale bolii și altele considerate cu risc inițial mai mare pentru rezultatele slabe, precum și la pacienții cu TB XDR.</p> <p>Utilizarea medicamentului la pacienții cu TB MDR extrapulmonară poate fi luată în considerare, extrapolând datele la pacienții cu TB pulmonară.</p>
<b>Doza</b>	<p>Doza recomandată de Delamanida la adulți este 100 mg, de două ori pe zi, indiferent de greutatea corporală, pentru o perioadă de 6 luni. Biodisponibilitatea a fost mai mare atunci când a fost administrat după o masă standard, Delamanida trebuie să fie, de preferință, administrat după o masă.</p> <p>Se recomandă precauție deosebită atunci când Delamanida este utilizată de persoane de 65 ani și mai în vârstă sau la cei cu diabet zaharat, insuficiență renală sau hepatică severă, sau cei care folosesc alcool sau droguri, având în vedere că datele privind eficacitatea și siguranța, în astfel de condiții, sunt extrem de limitate sau nu sunt disponibile.</p>
<b>Forma farmaceutică</b>	Comprimate, 50 mg.
<b>Depozitarea</b>	A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejate de umiditate.
<b>Absorbția orală</b>	Biodisponibilitatea a fost mai mare atunci când a fost administrat după o masă standardă, Delamanida trebuie să fie, de preferință, administrată după o masă.
<b>Penetrarea în LCR</b>	Nu sunt disponibile date privind penetrarea în SNC.
<b>Situații speciale</b>	<p><b>Utilizarea în timpul sarcinii/alăptării:</b> nu este recomandată în prezent din cauza lipsei dovezilor privind siguranța, eficacitatea și dozarea adecvată în aceste grupuri.</p> <p>Utilizarea medicamentului la copii nu este recomandată, în prezent, din cauza lipsei dovezilor privind siguranța, eficacitatea și dozarea</p>

	<p>adecvată în aceste grupuri.</p> <p>Se recomandă precauție la pacienții cu afecțiuni preexistente de sănătate, care pot fi exacerbate sau agravate de Delamanidă. În prezent, nu există date privind eficacitatea și siguranța Delamanidei la pacienții cu afecțiuni comorbide, cum ar fi diabetul zaharat, disfuncții hepatice și/sau renale, boli maligne, consumul de alcool și droguri, în aceste condiții se recomandă screeningul atent înainte de inițierea tratamentului.</p>
<b>Reacții adverse</b>	<p>Cel mai grav efect secundar al Delamanidei este prelungirea intervalului QT, o tulburare în activitatea electrică a inimii, care poate duce la tulburări grave ale ritmului cardiac, cum ar fi tahicardia ventriculară, și, uneori, la moarte subită.</p> <p>Un factor major care contribuie la prelungirea intervalului QT este hipoalbuminemie (în special sub 2,8 g/dl).</p> <p>Alte reacții adverse importante sunt: anxietatea, parestezii și tremur, niveluri scăzute ale potasiului în sânge.</p> <p>Reacțiile adverse cel mai frecvent observate la pacienții tratați cu Delamanidă (rata &gt; 10%) au fost: greața (38,3%), vărsături (33%) și amețeli (30,2%).</p> <p>Reacțiile de hipersensibilitate la Delamanidă nu au fost încă descrise, dar, totuși, este necesară vigilența.</p>
<b>Contraindicații</b>	<p>Pacienții cu intervalul QT prelungit (QTcF &gt;500ms).</p>
<b>Interacțiuni medicamentoase</b>	<p>La introducerea Delamanidei într-un regim, există, de asemenea, posibilitatea unei interacțiuni cu alte medicamente administrate concomitent, cu aditiv sau efecte adverse sinergice. Alte medicamente de linia a doua, care ar putea fi administrate cu delamanid, în special Fluorochinolonele și Clofazimina, pot crește riscul potențial de cardiotoxicitate. Deși există date care arată prelungirea intervalului QT când Delamanida este administrată simultan cu Levofloxacina, nu există date disponibile privind utilizarea concomitentă cu Moxifloxacina și/sau Clofazimina.</p> <p>De asemenea, unele medicamente antiretrovirale pot provoca prelungirea modestă a intervalului QT, în special, regimurile care conțin Ritonavir. Prin urmare, monitorizarea pacienților privind aritmiile cardiace sau prelungirea intervalului QT (de exemplu, folosind ECG), precum și pentru dezechilibrele electrolitice (în special, potasiul ser), care pot predispuce la cardiotoxicitate este imperativă.</p> <p>Studiile privind interacțiunea medicamentoasă a Delamanidei cu Tenofovir, Efavirenz și Lopinavir/Ritonavir, respectiv, realizat în rândul persoanelor sănătoase care nu au avut HIV sau TB, au sugerat că nu sunt necesare ajustările dozei, când delamanidul a fost administrat cu oricare dintre acești agenți anti-retrovirali. Cu toate acestea, până în prezent, nu există date publicate privind utilizarea delamanidului la pacienții infectați cu HIV și TB MDR, care primesc TARV. Prin urmare, persoanele care trăiesc cu HIV și care vor fi</p>

	<p>tratate cu Delamanidă, ca parte a tratamentului TB MDR trebuie să aibă regimuri TARV, proiectate în strânsă consultare cu medicii specialiști în TARV.</p> <p>Nu există date disponibile privind utilizarea simultană al bedaquilinei și delamanidului (ambele pot prelungi intervalul QT). Fără aceste date, nici o recomandare privind utilizarea simultană al delamanidului și bedaquilinei nu poate fi făcută.</p>
<b>Monitorizarea</b>	<p>Este imperativ să se folosească ECG pentru monitorizarea regulată a intervalului QT în timpul utilizării delamanidului. Monitorizarea intervalului QT trebuie să fie, de preferință, făcută cu folosirea utilajelor ECG, care raportează direct intervalul QTc. O valoare mai mare de 440 ms este considerată prelungită. O valoare mai mare de 480 de ms (sau o creștere mai mare de 60 ms, față de valoarea inițială) trebuie să declanșeze testarea electroliților și monitorizarea mai frecventă ECG. Un interval QTc mai mare de 500 ms este considerat periculos și trebuie să ducă la stoparea administrării medicamentului responsabil de prelungirea intervalului QT. Delamanida trebuie administrată sub monitorizarea strictă a intervalelor QT, mai ales, dacă se administrează în asociere cu alte medicamente care prelungesc QT.</p> <p>Se recomandă farmacovigilență activă.</p> <p>Se recomandă monitorizarea periodică a nivelului potasiului seric în timpul tratamentului cu Delamanid.</p>
<b>Instruirea pacientului</b>	<p>Personalul medical trebuie să urmeze un proces echitabil, privind consimțământul informat prin garantarea faptului că pacientul: 1) este conștient de caracterul de noutate a Delamanidei; 2) apreciază motivul pentru care medicamentul este propus spre a fi inclus în regimul lor de tratament; și 3) recunoaște beneficiile posibile și riscurile potențiale, inclusiv, incertitudinile rezultatelor. Acest proces de consimțământ informat este valabil pentru toate situațiile în care Delamanida este utilizată, inclusiv, în cadrul programelor de uz compasional. Consimțământul informat se face în scris.</p> <p>Pacientul trebuie încurajat să raporteze lucrătorului medical despre orice evenimente adverse care apar în timpul administrării medicamentului. Astfel de evenimente trebuie să declanșeze, de asemenea, un răspuns rapid pentru a gestiona aceste efecte imprevizibile la pacient.</p>
<p><b>NOTĂ:</b> Această recomandare interimară (The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. WHO, 2014) privind utilizarea Delamanidei este valabilă pentru o perioadă de maximum doi ani și va fi actualizată, când vor fi disponibile datele suplimentare. Se remarcă faptul că un curs de desfășurare este studiul în faza a III-a, și finalizarea oportună, analiza și fiabilitatea rezultatelor va fi esențială pentru viitoarea revizuire a acestui ghid interimar.</p>	

### Anexa 17. Caracteristicile preparatului *Imipenem (Imp)/Cilastatin (Cln)*.

<b>Clasa medicamentelor: alte antibiotice beta-lactamice – Carbapeneme</b>	
<b>Activitatea împotriva TB, mecanismul de acțiune și metabolismul</b>	Activitatea <i>in vitro</i> - experiența clinică foarte limitată. Având în vedere că Imipenemul este degradat rapid de dipeptidazele renale, este utilizat în combinație cu inhibitorul dipeptidazelor -Cilastatin. (Meropenem un medicament similar cu Imipenem este stabil la dipeptidazele renale și nu necesită cilastatin). Cilastatinul este parțial metabolizat pe cale renală.
<b>Doza</b>	<b>Adulți:</b> 1000 mg IV, la fiecare 12 ore. (Doza de administrare se calculează pe componentul Imipenem). În tratamentul tuberculozei se administrează în comun cu Amoxicilină/Clavulanat 125 mg, la fiecare 8-12 ore. <b>Copii:</b> se recomandă Meropenem.
<b>Mod de administrare</b>	Imipenem/ Cilastatin este administrat intravenos, timp de 20-30 minute pentru o doză ≤ 500 mg/500 mg sau timp de 40-60 minute, pentru o doză >500 mg/500 mg Nu este absorbție orală.
<b>Forma farmaceutică</b>	Pulbere pentru soluție perfuzabilă, raportul de Imipenem și Cilastatin 1:1. Flacoanele disponibile 250 mg, 500 mg, 750 mg sau 1 gram și acestea conțin cantități egale din ambele medicamente (de exemplu, un "flacon de 500 mg" conține 500 mg imipenem și 500 mg cilastatin).
<b>Depozitarea</b>	Se pastrează la temperatura camerei (15-25°C); Produsul dizolvat se va păstra nu mai mult de 4 ore, la temperatura camerei sau nu mai mult de 24 ore în frigider.
<b>Penetrarea în LCR</b>	Penetrează bariera hematoencefalică, dar copiii cu meningită tratați cu Imipenem au avut rate ridicate de convulsii (se va da preferință Meropenemului, în cazurile de meningită și pentru copii).
<b>Situații speciale</b>	<b>Utilizarea în timpul sarcinii / alăptării:</b> nu există date suficiente referitoare la utilizarea Imipenem/ Cilastatin la femeile gravide. Nu este cunoscută siguranța în timpul alăptării. <b>Utilizarea în boala renală:</b> Ajustarea dozei în funcție de severitatea insuficienței renale: pentru clearance-ul creatininei de 20-40 ml/min - doza de 750 mg, la fiecare 8 ore; pentru clearance-ul creatininei <20 ml/min - doza de 500 mg, la fiecare 12 ore. Pacienților cu un clearance al creatininei ≤ 5 ml/min nu trebuie să li se administreze Imipenem/ Cilastatin, cu excepția cazului, în care Hemodializa este începută în decurs de 48 de ore. Atât Imipenemul, cât și Cilastatina sunt eliminate din circulație prin Hemodializă. Pacientului trebuie să i se administreze Imipenem/Cilastatin imediat după ședința de Hemodializă și la intervale de 12 ore de la sfârșitul ședinței de Hemodializă. Pacienții care efectuează ședințe de hemodializă, în special cei cu antecedente de afecțiuni ale sistemului nervos central (SNC), trebuie monitorizați cu atenție; pentru pacienții care efectuează ședințe de Hemodializă se recomandă utilizarea Imipenem/Cilastatin numai în cazul în care beneficiul terapeutic depășește riscul potențial de apariție a convulsiilor. <b>Utilizarea în boala hepatică:</b> majorarea testelor funcționale hepatice au fost observate la 6% din pacienți, dar nu a fost documentată afectarea hepatică definită. Nu se recomandă modificări ale dozei la

	pacienții cu insuficiență hepatică.
<b>Reacții adverse</b>	<b>Frecvente:</b> Diaree, greață sau vărsături. <b>Mai puțin frecvente:</b> Convulsii, palpitații, colită pseudomembranoasă.
<b>Contraindicații</b>	Intoleranță cunoscută la carbapeneme; în meningită (se va utiliza Meropenem).
<b>Interacțiuni medicamentoase</b>	Ganciclovir poate duce la un risc crescut de convulsii atunci când este administrat împreună cu Imipenem/Cilastatin.  S-a evidențiat că administrarea concomitentă de Probenecid determină dublarea timpului de înjumătățire plasmatică a Cilastatin, dar fără efecte asupra prezenței sale în urină.  S-a evidențiat că administrarea concomitentă de Probenecid determină numai creșterea minimă a concentrației plasmatice și a timpului de înjumătățire plasmatică pentru Imipenem, cu scăderea prezenței în urină a Imipenemului activ la aproximativ 60% din doza administrată.  După administrarea concomitentă cu Carbapeneme, s-a observat o scădere a concentrației plasmatice de acid valproic. Cea mai redusă concentrație a acidului valproic poate conduce la un control inadecvat al crizelor convulsive. Dacă Imipenem și Acidul valproic sunt administrate concomitent, concentrațiile plasmatice de Acid valproic trebuie monitorizate atent.
<b>Monitorizarea</b>	Monitorizarea simptomatică.
<b>Instruirea pacientului</b>	Preînâmpinați medicul dumneavoastră dacă: <ul style="list-style-type: none"> <li>- sunteți alergic (hipersensibil) la oricare alte antibiotice, cum sunt penicilinele, cefalosporinele sau carbapenemele;</li> <li>- luați Ganciclovir, care este utilizat pentru tratamentul anumitor infecții virale;</li> <li>- luați Acid valproic sau Valproat de sodiu (utilizate pentru a trata epilepsia, tulburarea bipolară, migrena sau schizofrenia) sau oricare alte medicamente utilizate pentru subțierea sângelui, cum este <i>Warfarina</i>.</li> </ul> Informați imediat medicul dacă apar situații ca: <ul style="list-style-type: none"> <li>- bătăi rapide sau neregulate ale inimii;</li> <li>- convulsii;</li> <li>- diaree severă (apoasa sau cu sânge);</li> <li>- erupție cutanată, urticarie, sau mâncărime;</li> <li>- edematierea feței, gâtului sau a buzelor;</li> <li>- respirație șuierătoare sau alte probleme de respirație.</li> </ul>

**Anexa 18. Managementul farmaco-terapeutic al reacțiilor adverse ale preparatelor utilizate în tratamentul TB DR.**

Reacția adversă	Medicamente recomandate pentru corijare:
<b>Greață, vomă, dispepsie</b>	Metoclopramid
<b>Pirozis, eructații, dureri gastrice</b>	H <sub>2</sub> -histaminoblocante (Ranitidină, Famotidină, etc.) inhibitorii pompei protonice (Lansoprazol, Omeprazol,

	etc). Evitați Antacidel - reduc absorbția FQ
<b>Candidoza bucală (nu în cadrul SIDA)</b>	Fluconazol, Cotrimazol (forme tabletate)
<b>Diaree</b>	Loperamid
<b>Depresie</b>	Inhibitori selectivi ai serotoninei (Fluoxetina, Sertralina), antidepresante triciclice (Amitriptilină)
<b>Excitație psihomotorie</b>	Lorazepam, Diazepam, Clonazepam
<b>Insomnie</b>	Dimenhidrinat
<b>Psihoză</b>	Haloperidol, Torazin, Risperidon (pentru prevenirea efectelor adverse extrapiramidale – Biperiden)
<b>Profilaxia reacțiilor adverse neurologice la Cicloserină</b>	Amitriptilină
<b>Neuropatie periferică</b>	Piridoxina (vitamina B <sub>6</sub> )
<b>Simptome vestibulare</b>	Meclicină, Dimenhidrinat, Proclorperazin, Prometazin
<b>Mialgii, artralгии, cefalee</b>	Ibuprofen, Paracetamol, Codeină
<b>Reacții cutanate, prurit</b>	Unguent cu Hidrocortizon
<b>Reacții sistemice de hipersensibilitate</b>	Antihistaminice, corticosteroizi (Prednisolon, Dexametazon)
<b>Bronhospasm</b>	Beta-agoniști inhalatorii (Salbutamol, Albuterol, etc.) corticosteroizi inhalatorii (Beclometazon, Fluticazon, etc.), corticosteroizi „per os” (Prednisolon), corticosteroizi intravenos (Dexametazon, Metilprednisolon)
<b>Hipoterioză</b>	Levotiroxină
<b>Pierderi electrolitice</b>	Substituirea K <sup>+</sup> , Mg <sup>++</sup>

### **Anexa 19. Corecția tratamentului antituberculos la pacienții cu insuficiență renală.**

<b>Medicament</b>	<b>Dozele recomandate și frecvența administrării la pacienții cu clearance-ul &lt;30 ml/min sau la cei aflați la hemodializă</b>
<b>Isoniazida</b>	Nu necesită ajustarea dozei și frecvenței de administrare.
<b>Rifampicina</b>	Nu necesită ajustarea dozei și frecvenței de administrare.
<b>Pirazinamide</b>	Doza de 25-35mg/kg , de trei ori pe săptămână.
<b>Etambutol</b>	Doza de 15-25mg/kg, de trei ori pe săptămână.
<b>Rifabutin</b>	Dozele uzuale pot fi administrate, dacă este posibil de monitorizat concentrația pentru a evita toxicitatea.
<b>Rifapentine</b>	Nu necesită ajustarea dozei și frecvenței de administrare.
<b>Streptomicina</b>	Doza de 15-25mg/kg, de două sau trei ori pe săptămână.
<b>Capreomicina</b>	Doza de 15-25mg/kg, de două sau trei ori pe săptămână.
<b>Kanamicina</b>	Doza de 15-25mg/kg, de două sau trei ori pe săptămână.
<b>Amicacina</b>	Doza de 15-25mg/kg, de două sau trei ori pe săptămână.
<b>Ofloxacina</b>	Doza de 600-800mg, de trei ori pe săptămână.
<b>Levofloxacina</b>	Doza de 750-1000mg, de trei ori pe săptămână.

<b>Moxifloxacina</b>	Nu necesită ajustarea dozei și frecvenței de administrare.
<b>Gatifloxacina</b>	Doza de 400mg de trei ori pe săptămână.
<b>Cicloserina</b>	250 mg zilnic, sau 500mg de trei ori pe săptămână .
<b>Terizidone</b>	Recomandări nu sunt elaborate.
<b>Prothionamide</b>	Nu necesită ajustarea dozei și frecvenței de administrare.
<b>Ethionamide</b>	Nu necesită ajustarea dozei și frecvenței de administrare.
<b>Acid para-aminosalicylic</b>	Doza de 4 g, doza maximă de două ori pe zi.
<b>Bedaquiline</b>	Nu necesită ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (dozajul nu a fost stabilit în insuficiență).
<b>Linezolid</b>	Nu necesită ajustarea dozei și frecvenței de administrare.
<b>Clofazimine</b>	Nu necesită ajustarea dozei și frecvenței de administrare.
<b>Amoxicillin/clavulanate</b>	Pentru clearance-ul creatininei de 10-30 ml/min, doza de 1000 mg, de două ori pe zi; pentru clearance-ul creatininei <10 ml/min, doza de 1000 mg odată pe zi.
<b>Imipenem/cilastin</b>	Pentru clearance-ul creatininei de 20-40 ml/min, doza de 500 mg, la fiecare 8 ore; pentru clearance-ul creatininei <20 ml/min, doza de 500 mg, la fiecare 12 ore.
<b>Isoniazid în doze mari</b>	Recomandări nu sunt elaborate.

**Anexa 20. Managementul reacțiilor adverse ale preparatelor utilizate în tratamentul TB DR.**

<i>Reacția adversă</i>	<i>Medicamentul responsabil</i>	<i>Măsurile de management</i>	<i>Comentarii</i>
<i>Convulsii</i>	<b>Cs, H, FQ</b>	Anulați preparatul cauzal până ce nu se va reuși controlul convulsiilor. Inițiați administrarea anticonvulsivantelor (fenitoină, valproat) Indicați piridoxina 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>	<b>Cs, Lzd, H, S, Km, Am, Cm,</b>	Indicați piridoxina în doza zilnică maxim admisibilă	Unele comorbidități (diabetul zaharat, HIV,



	FQ, Eto/Pro, E	<p>(200 mg/zi).                      Capreomicina va fi indicată parenteral, dacă se păstrează sensibilitatea la aceasta.                      Inițiați tratamentul cu antidepresante triciclice (Amitriptilină), AINS sau Acetamenofenul (Paracetamolul) pot îmbunătăți simptomatice.                      Micșorați doza sau anulați preparatul cauzal, dacă aceasta nu va dăuna tratamentului anti-TB.</p>	<p>alcoolismul) pot determina instalarea mai frecventă a neuropatiei periferice, dar aceasta nu trebuie să 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.</p>
<i>Pierderea auzului, dereglări vestibulare.</i>	<b>S, Km, Am, Cm, Clr</b>	<p>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.</p>	<p>Dereglările auditive inițiale pot fi prezente la bolnavii tratați anterior cu aminoglicozide, în astfel de situații este necesară efectuarea audiogramei înainte de inițierea tratamentului antiTB MDR .                      Pierderea auzului poate fi ireversibilă.                      Riscul avansării gradului de hipoacuzie trebuie estimat vizavi de riscul anulării medicamentului injectabil în schema respectivă de tratament.</p>
<i>Manifestări psihotice</i>	<b>Cs, H, FQ, Eto</b>	<p>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.</p>	<p>Unii bolnavi vor necesita psihoterapie pe toată durata tratamentului antiTB 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 antiTB MDR.                      Simptomele psihotice, de obicei, sunt reversibile și dispar după finalizarea</p>

			tratamentului antiTB MDR sau anularea preparatului.
<i>Depresia</i>	<b>Situația socio-economică, bolile cronice, Cs, FQ, H, Eto/Pro</b>	<p>Ameliorarea condițiilor socioeconomice .</p> <p>Oferiți consiliere individuală sau de grup.</p> <p>Indicați tratament cu antidepresante.</p> <p>Micșorați doza sau anulați preparatul cauzal, dacă aceasta nu va dăuna tratamentului antiTB</p>	<p>Nu trebuie subestimate rolul condițiilor socioeconomice, ele fiind un factor important în dezvoltarea depresiei</p> <p>Simptomele depresiei pot fi periodice și se pot micșora odată cu tratamentul eficient.</p> <p>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.</p>
<i>Hipotirioza</i>	<b>Eto/Pro, Ps</b>	<p>Inițiați tratamentul cu Levothyroxina.</p> <p>Monitorizarea TSH odată în 2 luni, la necesitate, în caz de modificări.</p>	<p>Restabilire completă după anularea Ps și Eto.</p> <p>Tratamentul combinat cu Ps și Eto se asociază mai frecvent cu hipotirioza, decât cu administrarea separată a acestor preparate.</p>
<i>Greața și voma</i>	<b>Eto/Pro, Ps, Bdq, H, E, Z, Amx/Clv, Cfz</b>	<p>Apreciați gradul de deshidratare; la necesitate efectuați rehidratare.</p> <p>Indicați antimimetice</p> <p>Micșorați doza sau anulați preparatul cauzal, dacă aceasta nu va influența rezultatul tratamentului antiTB.</p>	<p>Greața și voma sunt destul de frecvente în primele săptămâni de tratament, dar ele se micșorează pe parcurs sau se supun tratamentului simptomatic.</p> <p>În caz de vomă severă este necesară monitorizarea și corecția electroliților serici.</p>
<i>Gastrită și dureri abdominale</i>	<b>Ps, Eto/Pro, Cfz, FQ, H, E, Z</b>	<p>H2- blocante, inhibitori ai pompei protonice, antacide.</p> <p>Anulați pentru o perioadă scurtă de 1-7 zile preparatele antiTB respective.</p> <p>Micșorați doza sau anulați preparatul cauzal, dacă aceasta nu va influența rezultatul tratamentului antiTB.</p>	<p>Formele grave de gastrită sunt însoțite de hematemeză și/sau melenă(sunt rare).</p> <p>Antacidele trebuie indicate la ore fixe, pentru a evita dereglarea absorbției preparatelor antiTB(cu 2 ore până sau 3 ore după administrarea preparatelor antiTB).</p> <p>Dereglările sunt reversibile după anularea preparatului.</p>

<i>Hepatita</i>	<b>Z, H, R, Eto/Pro, Ps, E, FQ</b>	<p>Stopați tratamentul până la dispariția manifestărilor hepatitei.</p> <p>Exclueți alte cauze de hepatite.</p> <p>Anulați preparatele cu hepatotoxicitate maximă, reîncepeți administrarea medicamentelor cu hepatotoxicitate redusă monitorizând testele funcției hepatice.</p>	<p>Culegeți o anamneză detaliată în vederea suportării hepatitei în trecut și identificați preparatul cu hepatotoxicitate maximă.</p> <p>Testarea serologică la hepatita virală A,B,C.</p> <p>Cel mai frecvent dereglările sunt reversibile după anularea preparatului respectiv.</p>
<i>Nefrotoxicitate</i>	<b>S, Km, Am, Cm</b>	<p>Anulați medicamentul corespunzător.</p> <p>Evaluați 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>Diabetul zaharat sau afecțiunile renale în anamneză nu constituie o contraindicație pentru administrarea preparatelor nominalizate, cu toate acestea comorbiditățile enumerate determină un risc crescut pentru dezvoltarea insuficienței renale.</p> <p>Insuficiența renală poate fi ireversibilă.</p>
<i>Dereglări electrolitice (hipokaliemie și hipomagneziemie)</i>	<b>Cm, Km, Am, S</b>	<p>Verificați nivelul <math>K^+</math></p> <p>În caz de hipokaliemie verificați nivelul <math>Mg^{++}</math> și <math>Ca^{++}</math> (în caz de suspjecție 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>
<i>Neurita nervului optic</i>	<b>E, Eto/Pro, Lzd, Cfz, rifabutin, H, S</b>	<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>
<i>Artralgi</i>	<b>Z, Bdq, FQ</b>	<p>Indicați AINS.</p> <p>Micșorați doza sau anulați</p>	<p>Cu timpul artralgiile diminuează fără intervenții</p>

		preparatul cauzal, dacă aceasta nu va dăuna tratamentului antiTB	suplimentare. În timpul administrării Pirazinamidei poate crește nivelul acidului uric. Alopurinolul nu corectează această deviere.
<i>Prurit cutanat, erupții cutanate severe, șoc anafilactic</i>	<b>Toate medicamentele</b>	Prurit fără erupții cutanate în lipsa unei cauze evidente a acesteia: -tratament simptomatic cu antihistaminice și unguente hidratante; -continuarea tratamentului antituberculos cu supravegherea nemijlocită a pacientului; Erupții cutanate - stoparea administrării preparatelor antituberculoase.	După dispariția simptomelor alergice: - 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.
<i>Preungirea intervalului QTc</i>	<b>Bdq, FQs, Clr, Cfz</b>	Monitorizarea ECG Monitorizarea electroliților Atentie la pacientii cu IR în ajustarea dozelor de Fluorquinolone	Patologic, intervalul QTc este prelungit în hipercalcemie, hiperpotasemie și mai scurt în hipocalcemie; anumite medicamente antiaritmice modifică durata intervalului QTc.
<i>Modificari in hemoleicograma</i>	<b>Lzd</b>	Stoparea medicamentului cauză. În caz de necesitate de administrare a Lzd, trebuie să se administreze doza de 300 mg. În cazul mielosupresiei trebuie 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>	<b>H, Eto/Pto</b>	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>	<b>Eto/Pto</b>	Încurajați pacientul să tolereze acest efect secundar.	Rezoluția efectului are loc după stoparea medicației.
<i>Dureri musculare</i>	<b>Lzd</b>	Stoaparea temporară a administrării preparatului .	Monitorizarea nivelului acidului lactic în sânge .

<i>Gust metalic</i>	<b>Eto/Pto, Clr, FQ</b>	Incurajați pacientul să tolereze acest efect secundar.	Rezoluția efectului are loc după stoparea medicației.
<b>NOTĂ:</b> Medicamentele notate cu caractere mai evidențiate, se asociază într-o măsură mai mare cu reacția adversă respectivă, decât medicamentele scrise cu caractere obișnuite.			

### **Anexa 21. Comitetul de Management al TB DR.**

În conformitate cu recomandările GLC și Strategiei DOTS plus, pentru a preveni utilizarea nerațională a medicamentelor (ce poate condiționa extinderea spectrului de rezistență), cât și elaborarea incorectă a regimurilor de tratament, toate cazurile de TB MDR/XDR vor fi discutate de către Comitetul de Management al TB DR. Ftiziopneumologul curant al pacientului va prezenta cazul la comitet pentru includerea în tratament, corecția schemei în funcție de toleranța și rezultatele TSM, evaluare. Obiectivele Comitetului de Management al TB DR sunt:

- ✓ De a primi decizia înrolării pacientului în tratament și a selecta locul tratamentului pentru fiecare caz în parte.
- ✓ Să selecteze regimul și durata tratamentului.
- ✓ Să evalueze rezultatele intermediare și finale ale tratamentului.
- ✓ Să soluționeze problemele apărute în managementul pacienților TB MDR/XDR.

#### **Criterii de includere în tratamentul MDR:**

- ✓ De preferință să fie confirmată TB MDR de către un laborator de referință.
- ✓ Să se încadreze în una din categoriile de pacienți cu TB ce au un risc sporit pentru TB MDR.
- ✓ Să fie de acord cu administrarea tratamentului sub directă observare, pe toată durata acestuia.
- ✓ Să se asigure tratamentul direct observat pe durata întregului tratament (de către un cadru medical sau o persoană instruită).

#### **Criterii de neincluere:**

- ✓ Pacienții care refuză tratamentul TB MDR.
- ✓ Stadii terminale ale bolilor concomitente cu speranța de viață mai mică decât durata tratamentului.
- ✓ Epuizarea rezervelor farmacoterapeutice (rezistența totală la preparatele de linia a II-a)
- ✓ Alte situații particulare care împiedică administrarea sub directă observație a tratamentului pe toată durata acestuia.
- ✓ Prezența contraindicațiilor pentru tratamentul cu preparatele de linia a II-a.

### **Anexa 22. Rezistență încrucișată între medicamentele antituberculoase.**

<b>Medicamentele</b>	<b>Rezistența încrucișată</b>
<b>Rifampicina</b>	Rifampicina și Rifabutina au un nivel ridicat de rezistență încrucișată.
<b>Izoniazida</b>	Etionamida /Protionamida pot avea o rezistență încrucișată cu Izoniazida dacă mutația inhA este prezentă.

<b>Aminoglicozidele și polipeptidele</b>	Amikacina și Kanamicina au rezistență încrucișată foarte înaltă. Kanamicină/Amikacina și Capreomicina au rezistență încrucișată moderată, care este asociată cu mutația rrs (implicațiile clinice nu sunt clare). Streptomicina are rezistență încrucișată redusă cu Kanamicina/Amicacina și Capreomicina.
<b>Fluorochinolonele</b>	Fluorochinolonele au rezistență încrucișată variabilă între ele. Datele in vitro sugerează că fluorochinolonele de generație mai târzie (Levofloxacină, Gatifloxacină, Moxifloxacină), rămân eficiente atunci când fluorochinolonele de generație mai devreme (Ofloxacină) demonstrează rezistență, cu toate că semnificația clinică a acestei constatări nu este cunoscută. Levofloxacină este enantiomerul biologic activ al Ofloxacinăi, prin urmare mutațiile care reduc sensibilitatea la Ofloxacină vor reduce sensibilitatea la Levofloxacină. Când Levofloxacină (un fluorochinolon de generația a treia) demonstrează rezistență, nu se știe dacă chinolonele de generația a patra (Moxifloxacină și Gatifloxacină) rămân eficiente, precum și utilizarea lor în astfel de cazuri nu este standardizată. Nu se cunoaște dacă rezistența încrucișată este completă între fluorochinolonele de generația a patra (de exemplu, între Moxifloxacină și Gatifloxacină).
<b>Tioamidele</b>	Etionamida și Protionamida au rezistență încrucișată 100%.
<b>Thioacetazona</b>	Rezistența încrucișată la Isoniazidă, Etionamidă/Protionamidă și PAS a fost raportată, dar, în general, este considerată joasă.
<b>NOTĂ:</b> Ofloxacină este considerată a fi un fluorochinolon de generația a doua, Levofloxacină de generația a treia, Moxifloxacină și Gatifloxacină sunt considerate fluorochinolone de generația a patra.	

### **Anexa 23. Penetrarea medicamentelor antituberculoase în lichidul cefalorahidian.**

<b>Penetrarea bună</b>	Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida, Etionamida, Protionamida, Cicloserina, Linezolid, Imipenem, Meropenem.
<b>Penetrarea numai în prezența inflamației meningeale</b>	Aminoglicozide (Streptomicina, Kanamicina, Amikacina), fluorochinolone (Moxifloxacină, Levofloxacină, Ofloxacină).
<b>Penetrare slabă sau nu penetrează</b>	Etambutol, PAS
<b>Nu sunt date sau puține date</b>	Capreomicina, Clofazimina, Claritromicina.

### **Anexa 24. Interpretarea rezultatelor testului Xpert MTB/RIF.**

**Xpert MTB/RIF** – este una din cele mai noi metode molecular genetice rapide, PCR în timp real, care folosește hibridizarea cu sonde marcate fluorescent, care permite atât detecția *M.*

*tuberculosis*, cât și a mutațiilor asociate cu rezistența la RIF.

**GeneXpert-ul** va fi utilizat pentru identificarea TB și diagnosticul rapid al MDRTB printre pacienții cu simptome clinice caracteristice TB.

**Interpretarea rezultatelor:**

Rezultatele sunt interpretate automat de către Sistemul GeneXpert DX prin măsurarea semnalelor de fluorescență și al algoritmului integrat de calcul. Ele vor fi interpretate și afișate automat pe un raport final. Se pot obține următoarele tipuri de rezultate:

- 1. MTB Detectat, Rezistența la Rifampicina Detectată** – a fost detectată MBT, cât și o mutație în gena *rpoB* a *M. tuberculosis*. La rândul său, acest rezultat poate fi de 3 tipuri în dependență de cantitatea ADN detectat:
  - *MTB Detectat, Rezistența la Rifampicină Detectată cu nivel înalt,*
  - *MTB Detectat, Rezistența la Rifampicină Detectată cu nivel mediu,*
  - *MTB Detectat, Rezistența la Rifampicină Detectată cu nivel scăzut.*
- 2. MTB Detectat, Rezistența la Rifampicină Indeterminată** - va apărea când concentrația ADN MBT a fost foarte mică și nu a fost posibilă determinarea rezistenței la Rifampicină.
- 3. MTB Detectat, Rezistența la Rifampicină nu a fost detectată** –lipsa mutației în gena *rpoB*, ce indică sensibilitatea față de Rifampicină.
- 4. MTB nu a fost detectat** - nu a fost detectat ADN *M. tuberculosis complex*.
- 5. Invalid** - prezența sau absența ADN *M. tuberculosis complex* nu poate fi determinată. Este necesar de repetat testul cu un alt specimen.
- 6. Eroare** - lipsa rezultatului. Este necesar de repetat testul cu un alt specimen.
- 7. No result** – ne indică faptul că au fost colectate date insuficiente. De ex., operatorul a oprit testul în curs de desfășurare sau a fost întrerupt curentul electric. Este necesar de repetat testul cu un alt specimen.

**Anexa 25. Teste IGRA (Interferon gamma releasing assay).**

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

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

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

**NOTĂ: Testele IGRA** nu se aplică în RM la momentul elaborării PCN Tuberculoza la copil.

**Caracteristicile testului „QuantiFERON-TB Gold”.**

- Este un test de laborator efectuat din sânge, utilizând antigenele 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 Ag specifice pentru a stimula limfocitele T din sângele pacientului.

- Dacă a existat o expunere anterioară la *M. tuberculosis*, limfocitele T vor produce  $\gamma$ -interferon (INF-gamma).

Determinarea cantitativă a  $\gamma$ -interferonului eliberat se face printr-o metodă imunoenzimatică înalt sensibilă (ELISA). Oferă rezultate rapid – maxim 24 ore. Rezultat pozitiv - cantitatea de  $\gamma$ -interferon eliberată  $\geq 0.35$  UI/mL. Un rezultat pozitiv indică o infecție cu *M. tuberculosis*. Pot apărea rezultate fals-pozitive în cazul prezenței de micobacterii non-tuberculoase (*M. kansasii*, *M.szulgai* și *M.marinum*).

- O metodă de detectare a infecției cu *M. tuberculosis*, care este într-adevăr capabilă să 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 să apară în cazul testului la tuberculină.
- Rezultatele la „QuantiFERON-TB Gold” sunt mult mai obiective, fără să intervină erori în citire și interpretare.

**NOTĂ:** 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, cultură) și de biologie moleculară. Fiecare rezultat trebuie interpretat în contextul clinic și epidemiologic al pacientului.

Conform recomandărilor OMS, testele IGRA nu trebuie să înlocuiască testul cutanat la tuberculină în țările cu venituri mici și medii pentru diagnosticul infecției tuberculoase latente la copii.

## ***Anexa 26. Indicații și contraindicații pentru îndreptarea copiilor și adolescenților în centrele de reabilitare.***

1. Centrul de reabilitare „**Cornești**” - copii de vîrsta 3 – 10 ani;
2. Centrul de reabilitare pentru copii și adolescenți „**Tîrnova**” - copii de la 3 până la 16 ani.

### **Indicații:**

- copiii din focare de tuberculoză pentru profilaxia medicamentoasă cu Isoniazidă;
- copii infectați și neinfecțați, care suportă frecvent afecțiuni nespecifice ale aparatului respirator pentru tratament de reabilitare;
- copiii cu reacție hiperergică la tuberculină sau creșterea sensibilității tuberculice cu 6 mm și mai mult (papula), comparativ cu testarea precedentă, pentru tratament de reabilitare;
- copiii cu tuberculoza în faza de continuare a tratamentului;
- copiii care au suportat meningita tuberculoasă.

### **Contraindicații pentru îndreptarea copiilor în centre de reabilitare:**

- Tuberculoză pulmonară evolutivă (distructie, BAAR/MBT +).
- Pleurezii, supurații pulmonare sau pleurale concomitente (abcese, bronșiectazii, etc.), care necesită tratament staționar și îngrijire specială.
- Comorbidități severe în faza de decompensare sau remisie incompletă, ce necesită tratament sub supravegherea specialistului și îngrijiri speciale (diabet zaharat, patologie cardio-vasculară, gastrită/ulcer gastric, pelonefrită, anemie, leucemie, tumori, epilepsie, psihoneuroze, etc.)

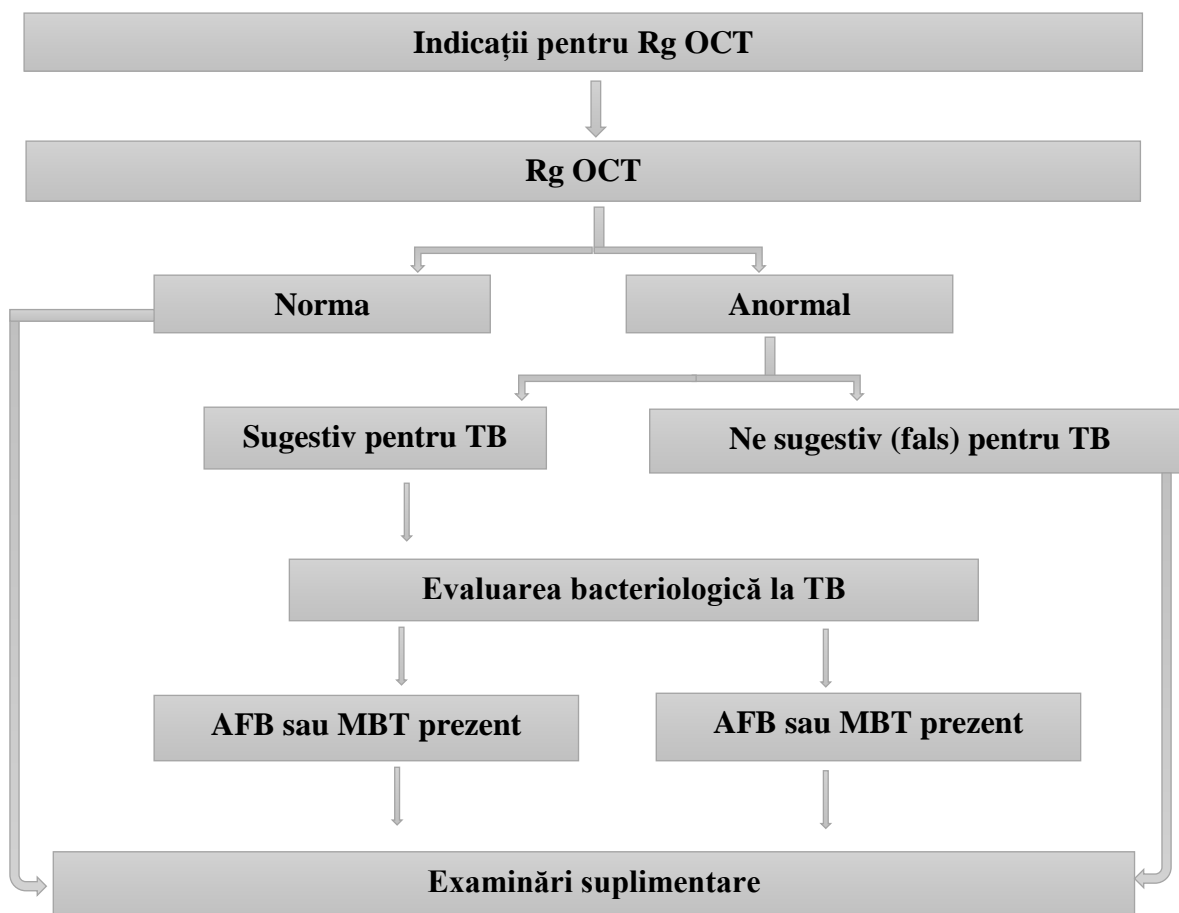


***Completarea școlilor din centrele de reabilitare pentru copii:***

1. Centrul de reabilitare „Cornești”: clasele I-IV cu predare în limba română și rusă.
2. Centrul de reabilitare „Tîrnova”: clasele I-IX cu predare în limba română și rusă.

Spitalizarea copiilor (până la 18 ani) - Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie, or. Chișinău

**Anexa 26. Radiografia organelor cutiei toracice (Rg OCT) în triajul pacienților cu TB pulmonar**



## Anexa 27. Ghidul informativ adresat părinților: „Ce trebuie să știți despre boala denumită Tuberculoză?”

### Ce este tuberculoza?

**Tuberculoza** este o boală infecțioasă, fiind cunoscută încă din vechime sub denumirea de *oftică* sau *ftizie*. Denumirea i-a fost schimbată în tuberculoză din momentul în care a fost asociată cu noduli mici sau tuberculoame.

Numărul de decese cauzate de tuberculoză este mai mare, decât cel provocat de orice altă boală infecțioasă. Se estimează că o treime din populația planetei este infectată cu bacilul tuberculozei, aproximativ 8,4 milioane de persoane se îmbolnăvesc anual. În fiecare an, pe glob, din cauza acestei patologii decedează 3-4 mln. de persoane, 500 000 dintre acestea fiind copii.

Netratat, un bolnav de tuberculoză poate molipsi anual 10-15 persoane (în special, membrii familiei). Sistemul imunitar poate fi capabil să controleze înmulțirea bacteriilor. În cazul în care acesta nu mai poate controla bacilii, aceștia se înmulțesc și, astfel, apare boala.

Pînă la inițierea tratamentului, persoana bolnavă elimină  
o cantitate mare de bacili



**REȚINEȚI!** O persoană infectată cu TB nu este neapărat bolnavă.

### Ce provoacă tuberculoza?

Tuberculoza este o boală contagioasă produsă de un microb numit **bacilul Koch**, după numele savantului care l-a descoperit. Acești microbi își găsesc cele mai prielnice condiții de viață în plămâni, unde se înmulțesc mai ușor, dar boala poate să apară și la alte organe: rinichi, creier, oase, articulații și chiar ochi.

Deși, tuberculoza este considerată o boală a sărăciei, oricine poate contacta bacilul Koch și poate face tuberculoză. Cel mai frecvent fac tuberculoză persoanele tinere. Copiii sub 3 ani și

vârstnicii sunt cei mai expuși riscului de îmbolnăvire, deși oricine poate să fie afectat. Persoanele al căror sistem imun este slăbit, de exemplu cei cu HIV/SIDA, contactează mult mai ușor boala. În ultimul timp a sporit preocuparea legată de TB, deoarece microorganismul a dezvoltat rezistență la medicamente.

### **⚡ Cum se transmite tuberculoza?**

Tuberculoza se transmite prin aer. Un bolnav de tuberculoză răspândește bacilii, când tușește, strănută, vorbește. Persoanele din jurul său pot inspira aerul contaminat cu microbi și pot să se infecteze. Se consideră că o persoană care are tuberculoză și nu se tratează poate infecta într-un an aproximativ alte 10-15 persoane cu care contactează.

**REȚINEȚI!** Tuberculoza nu se transmite prin mâncare, prin vase sau tacâmuri, nu se transmite prin sărut sau relații sexuale.

Transmiterea este favorizată de contact strâns (apropiat) și prelungit cu sursa de infecție. Astfel în 75 % cazuri, copiii se infectează de la membrii familiei (părinți, bunei, unchi, mătușe, etc.) și doar 25 % întâmplător (prieteni de familie, în transportul public, etc.).

Tuberculoza se transmite prin aer și, de aceea, răspândirea sa este atât de greu de stăpânit. Cei mai sensibili sunt copiii și persoanele cu rezistență scăzută.



**REȚINEȚI!** Fumatul nu cauzează tuberculoza, dar cei care fumează au un risc de 4 ori mai mare de a se îmbolnăvi.

### **⚡ Care sunt semnele tuberculozei ?**

Tuberculoza este o boală, care se instalează pe tăcute (asimptomatic), ea nu doare, nu deranjează în mod particular. Creșterea temperaturii între 37-37,5 °C, tuse nejustificată care durează mai mult de 3 săptămâni, lipsa poftei de mâncare și scădere în greutate, stare de oboseală, transpirațiile nocturne sunt simptome care trebuie să facă bolnavul să se adreseze la medicul de familie.

La copiii de vârstă mică, tuberculoza pulmonară se manifestă, uneori, doar prin oprirea creșterii sau un retard staturoponderal. Celelalte semne și simptome depind de localizarea bolii.

Diagnosticul se stabilește în urma efectuării probei Mantoux, examenului radiologic și depistarea sursei de infectare a copilului (persoanei mature din anturajul apropiat al copilului).

### **⚡ Depistarea bolnavului de tuberculoză.**

Se efectuează o cercetare minuțioasă și necesită implicarea părinților copilului bolnav. Avînd în vedere că sursa de infectare (maturul bolnav) răspândește bacilii 6-8 luni până la apariția primelor simptome de boală, este necesar de examinat toate persoanele din anturajul copilului prin efectuarea probei Mantoux la copii și examenul radiologic la maturi.

**Anturajul apropiat al bolnavului recent depistat trebuie examinat la ftiziopneumolog.**



Identificarea sursei este una din cele mai importante metode de luptă cu tuberculoza, deoarece scopul final este întreruperea transmiterii infecției „în lanț” la persoanele ce-l înconjoară și ajutorarea persoanei bolnave.

Peste 2-3 săptămâni de la inițierea tratamentului, bolnavul încetează de a elimina bacili.

### **🔪 Care sunt complicațiile?**

Tuberculoza slăbește organismul în general, sporind probabilitatea ca persoana afectată să contracteze alte boli sau determină agravarea celor existente.

### **🔪 Cum se tratează tuberculoza?**

Tuberculoza poate fi tratată, dar pentru aceasta este nevoie de timp și răbdare. În nici un caz nu inventați un tratament singuri. **NU PIERDEȚI TIMPUL!**

Tratamentul tuberculozei durează minimum 6 luni, este gratuit și implică o schemă cu mai multe feluri de medicamente. Este recomandat ca tratamentul să fie început la spital în perioada când bolnavul este contagios. Pacientul este externat după 2-3 luni de tratament (faza intensivă), până când trebuie să nu se mai găsească bacili în spută. Apoi urmează etapa de tratament în condiții de ambulator (faza de continuare) 4-6 luni. Pacienții se adresează la medicul pneumoftiziolog sau medicul de familie pentru a ridica tratamentul antituberculos sub strictă supraveghere.

**REȚINEȚI!** Dacă copilul are senzații de greață, vomă sau apar erupții pe piele după administrarea medicamentelor, consultați neapărat medicul.  
Informați medicul dacă copilul Dvs. urmează concomitent alte remedii medicamentoase.

Tratamentul incorect sau abandonarea lui poate duce la dezvoltarea unei forme de tuberculoză mai gravă, care poate deveni incurabilă sau poate duce la deces. Tuberculoza tratată corect de la început și pe toată durata necesară, se vindecă fără urme la majoritatea bolnavilor. De altfel, se consideră că tuberculoza este cea mai vindecabilă boală infecțioasă pulmonară, dacă este

corect tratată. **În nici un caz nu întrerupeți tratamentul și respectați toate indicațiile medicului!**

**REȚINEȚI!** Boala netratată este mortală și este un pericol pentru cei din jur.

Tratamentul incorect poate duce la imposibilitatea vindecării!



Dacă tratamentul nu este luat pe toată durata necesară, tuberculoza nu se vindecă deoarece în plămâni rămân suficient de mulți bacili vii care să ia boala de la capăt, după un timp, de la întreruperea tratamentului.

După ce se începe tratamentul, bolnavii încep să se simtă din ce în ce mai bine, astfel încât după o lună sau două de tratament ei se simt perfect sănătoși. Unii bolnavi nu înțeleg de ce trebuie să mai ia pastile când ei se simt bine și în putere, astfel nu se mai prezintă la medic. Din păcate, simptomele reapar după cel mult un an, bolnavul se internează din nou, reia tratamentul de la început, de data aceasta cu 5 feluri de medicamente și cu șanse mai mici de vindecare. Dacă nici acum nu înțelege să-și facă tratamentul până la capăt, așa cum îi recomandă medicul, el devine un bolnav cronic, cu șanse extrem de mici de vindecare.

Pe parcursul întregii perioade de tratament copilul duce un mod de viață obișnuit.



Dat fiind faptul că, tratamentul tuberculozei este de durată lungă nu uitați că acești oameni au nevoie de susținerea familiei, prietenilor, colegilor, membrilor comunității pentru a depăși dificultățile în această perioadă. Tuberculoza nu este o sentință pentru a izola pentru totdeauna acești oameni, dar este o boală care poate fi tratată.

### Cum să prevenim tuberculoza?

Într-un fel sau altul, fiecare dintre noi se întâlnește, inevitabil, în timpul vieții cu tuberculoza. Fiecare organism reacționează însă „la acest fapt, în mod diferit. Unii se îmbolnăvesc, alții se opun activ infecției, iar o a treia categorie nici măcar nu observă agresorul. Totul depinde de rezervele interne, de sistemul imunitar, de capacitatea de a se opune agentului patogen al bolii. Un mod de viață sănătos poate să vă protejeze de îmbolnăvire.

Metoda de protecție a copiilor contra formelor generalizate de tuberculoză și meningitei tuberculoase este imunizarea cu vaccinul BCG



Vaccinul BCG protejează copiii împotriva tuberculozei. Abrevierea BCG semnifică bacilul „Calmette-Guerin”. Termenul „bacil” descrie forma bacteriei, Calmette-Guerin fiind numele cercetătorilor care au pus la punct vaccinarea. Se administrează prin injecție intradermică, în zona deltoidiană a brațului stâng. După injecție apare o papulă (ridicătură) de 5-6 mm diametru, cu aspect de coajă de portocală. La 2-3 săptămâni apare un mic nodul, iar la 2-3 luni se delimitează o pustulă (o ridicătură cu puroi), care se sparge, rămânând o crustă. **Nu se**

**folosesc antibiotice sau dezinfectante locale!** După îndepărtarea crustei apare o cicatrice cu un diametru de cel puțin 3 mm.

***Schema de vaccinare.***

Vaccinarea se va efectua conform prevederilor calendarului de vaccinări, începând cu ziua a doua după naștere.

***Efectele secundare.*** Sunt rare și constau în: ulcere, abcese la locul injectării; limfadenită (inflamarea ganglionilor limfatici regionali). Vaccinarea cu vaccinul BCG, o alimentație rațională, echilibrată, bogată în vitamine, evitarea fumatului, abuzului de alcool, droguri, respectarea igienei sunt determinante în prevenirea bolii. Boala poate fi prevenită, dacă evităm să ne aflăm în încăperi aglomerate, prost ventilate. Când tușiți acoperiți gura și nasul cu o batistă sau șervețel de hârtie, recomandați și altora să facă acest lucru. Nu permiteți nimănui să vă tușească în față. Atunci când o rudă sau o persoană apropiată prezintă semnele de boală organizați izolarea acestuia într-o odaie separată, bine ventilată și sfătuiți-l să consulte cât mai curând medicul de familie.

***REȚINEȚI!* Tuberculoza poate fi tratată și tratamentul este gratuit în Moldova!**



## BIBLIOGRAFIE

1. American Thoracic Society. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children.//Am.J.Respir.Crit.Care Med., 2000. - p. 1376-1395.
2. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis.//American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2003. - p. 603–662.
3. Barcan F. Diagnosticul diferențial radiologic în patologia organelor toracale. Ed. Medicală, 1981.
4. Barcan F. Diagnosticul radiologic în patologia organelor toracale. Ed. Medicală, 1980.
5. Bolette Søborg, Aase Benggaard Andersen, Mads Melbye, Jan Wohlfahrt, Mikael Andersson, Robert J Biggar, Karin Ladefoged, Vibeke Ostergaard Thomsen&Anders Koch. Risk factors for Mycobacterium tuberculosis infection among children in Greenland. Bulletin of the World Health Organization 2011;89:741-748E. doi: 10.2471/BLT.10.084152
6. Carrol E. D., J. E. Clark and A. J. Cant. Non-pulmonary tuberculosis.//Pediatric Respiratory Reviews, 2001. Vol. 2. - p. 116.
7. Chicin Grațiana. ABC –ul Vaccinării copiilor.// Ghid adresat părinților. Timișoara, 2003.
8. Core Curriculum on Tuberculosis: What the Clinician Should Know. Sixth Edition, 2013. CDC
9. Crudu V. Controlul infecției în instituțiile medicale implicate în managementul tuberculozei rezistente. Ghid. Chișinău, 2012.
10. Guide de diagnostic et de prise en charge de la tuberculose chez l'enfant. Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires, 2013.
11. Diaconescu Cornelia, Homorodean Daniela, Popa M., Bănică Dorina, Bercea O. Ghid de diagnostic bacteriologic al tuberculozei, Atelierul Tipografic al Centrului de Calcul și Statistică Sanitară și Documentare Medicală, 1998. - p. 120.
12. Edward D. Chan and Michael D. Iseman. Current medical treatment for tuberculosis. BMJ, 2002. - p. 1282-1285.
13. ERS Taskforce. Tuberculosis Management in Europe.
14. Fraser R. S., Muller N. L., Colman N, Pare P.D. Fraser and Pare's diagnosis of diseases of the chest 4th ed. Philadelphia.//Pa: Saunders, 1999. - p. 2287-2289.
15. Ghid metodologic de implementare a programului național de control al tuberculozei 2007-2011, Institutul Național de Pneumologie „Marius Nasta”. București, 2007.
16. Gie R. Diagnostic atlas of intrathoracic tuberculosis in children: a guide for low income countries. - Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2003.
17. Goția Stela, Mihăescu T., Ivan D. L. Tuberculoza la copil.//Pneumologia 1999, XLVIII. - p. 69-75.
18. Implementarea strategiei DOTS de control al tuberculozei in Romania - Indrumar de supraveghere epidemiologica a tuberculozei și de monitorizare a aplicarii Programului National de Control al Tuberculozei, 2005. - p. 8-9, p. 14-15; p. 22-23; p. 30-33.
19. Îndrumar pentru controlul tuberculozei pentru furnizorii de asistență medicală primară. Pentru țările din regiunea Europeană a OMS cu incidență medie și înaltă a tuberculozei. WHO, New Jersey Medical School, 2004.
20. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Diagnostic Atlas of Intrathoracic Tuberculosis in Children. A Guide for Low-Income Countries, 2003.
21. International Union against Tuberculosis and Lung Disease. Desk guide for the diagnosis and management of tuberculosis in children. Paris, 2010.
22. Jeena PM et al. Effect of human immunodeficiency virus on tuberculosis in children. Tubercle and Lung Disease, 1996. - p. 437–443.
23. Khan E. A., Hassan M. – Recognition and management of tuberculosis in children. Current Pediatrics 2002. - p. 545-550.

24. Kulicițkaia Stela. Răspîndirea, tabloul clinic, diagnosticul, tratamentul și profilaxia complicațiilor postvaccinale și revaccinale cu BCG la copii.//Chișinău, 2007. - p.33-35 - p. 91.
25. Laszlo A. Tuberculosis.//Laboratory aspects of diagnosis. Vol. 7, 1999.
26. Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Children: A Field Guide. First Edition: November, 2012.
27. Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Children: A Field Guide. Boston, USA: The Sentinel Project for Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis; July, 2014 (Second Edition)
28. Mihăescu T. Tuberculoza: o introducere în pneumologie. Iași, 1999.
29. Mihălțan Florin. Algoritm de diagnostic în pneumologie. București, 2007, - p. 181-189.
30. Panghea D., Bercea O. Tuberculoza. Diagnostic. Tratament. Profilaxie. Ed. Muntenia, Constanța, 1996.
31. Pediatric Tuberculosis Collaborative Group - Targeted Tuberculin Skin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Children and Adolescents.//Pediatrics. - 2004. – vol. 114(4) - p. 1190-1191.
32. Popa L. G., Popa M. I, Ștefan M. Diagnosticul de laborator in infecții produse de microorganisme din genul Mycobacterium, în Diagnosticul de laborator în microbiologie. Editura Infomedica, 2004. - p. 208-210
33. Popescu V., Ștefănescu Răduț Mihaela. Tuberculoza pulmonară de primoinfecție.//Rev. Rom. de Ped., 2000, Vol. 4. - p. 489-507.
34. Popescu V., Ștefănescu Răduț Mihaela. Tuberculoza pulmonară în patologia aparatului respirator, cap 60. București, 1999. - p. 716-759.
35. Programul național de control al tuberculozei 2007-2011. București, 2007.
36. Programul Național de Control și Profilaxie a Tuberculozei (PNCPT) pentru anii 2011 – 2015, aprobat prin Hotărîrea Guvernului RM nr. 1171 din 21.12.2010.
37. Răduță Mihaela. Actualități în tuberculoza copilului. Cluj Napoca, 2003.
38. Red Book. Report of the Committee on Infections Diseases, American Academy of Pediatrics, 2004.
39. Schaefer Christof. Drugs During Pregnancy and Lactation: Handbook of Prescription Drugs and Comparative Risk Assessment. Gulf Professional Publishing, 2001.
40. Second-Line Antituberculosis Drugs in Children: A Commissioned Review for the World Health Organization 19th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines
41. Spînu V. Vaccinarea BCG – Scurtă istorie. //Pneumologia, 1999, XLVIII. - p.119-122.
42. Starke J. R. Flor Munoz. Tuberculosis.//Nelson Textbook of Pediatrics. - 2000- section 6 - Chap. 252. - p. 885-897.
43. Stoicescu Ioan Paul. Ghidul pentru diagnosticul și tratamentul tuberculozei la copii. Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare în Sănătate București, 2006.
44. Tratamentul tuberculozei. Ghid ediția a 4-a. Chișinău, 2010.
45. The immunological basis for immunization series: module 5: tuberculosis. WHO, 2011.
46. The PIH Guide to the Medical Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis. 2nd edition. Partners in health, 2013.
47. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. International standards for tuberculosis care, 2nd ed. The Hague, 2009.
48. Tuberculosis: Practical guide for clinicians, nurses, laboratory technicians and medical auxiliaries. Medecins Sans Frontieres / MSF. Partners in Health, 2014 edition.
49. USAID. AIHA. Controlul tuberculozei la nivelul asistenței medicale primare. Ediția a 3-a.
50. Vaccines and biologicals. Part 1. Recommendations from the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE).Weekly Epidemiological Record, 2001. - p.373–380.
51. WHO Guidelines for TB. Treatment in National TB Programmes.Geneva, 2000.
52. WHO Dosing instructions for the use of currently available fixed-dose combination TB medicines for children. Geneva, 2009.

53. WHO. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in childhood. Geneva, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.371).
54. WHO. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. Geneva, 2003.
55. WHO. Guidelines for TB. Treatment in National TB Programmes. Geneva, 2009.
56. WHO. Guidelines for the Prevention of tuberculosis in Health care Facilities in resource-Limited Setting. Geneva, 1999.
57. WHO. Managing TB at the Raion Level. Training Modules 1 – 14. Geneva, 2003.
58. WHO. Regional Office for Europe. TB Manual - National Tuberculosis Programme Guidelines. Warsaw, 2001.
59. WHO. TB/HIV: A Clinical Manual. Geneva, 1996.
60. WHO. Treatment of Tuberculosis: Guidelines for national Programmes. Geneva, 2010.
61. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva, 2011.
62. World Health Organization. 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.
63. WHO. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care (2017 update)
64. WHO. Chest radiography in tuberculosis detection. Summary of current WHO recommendations and guidance on programmatic approaches. WHO, 2016.
65. WHO. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: Interim policy guidance. WHO, 2016.
66. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis - 2016 Update. WHO, 2016.
67. WHO. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. Policy guidance. WHO, 2016.
68. WHO. Systematic screening for active tuberculosis: an operational guide. WHO, 2016.
69. WHO. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO, 2014.
70. WHO. Management of tuberculosis and HIV coinfection. Clinical Protocol for the WHO European Region (2013 revision). WHO, 2013.
71. WHO. Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. WHO, 2012.
72. WHO. Rapid advice: treatment of tuberculosis in children. WHO 2010.
73. WHO. Childhood TB: Training Toolkit. WHO, 2014.
74. WHO. Systematic screening for active tuberculosis: principles and recommendations. WHO, 2013.
75. WHO. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children – 2nd ed. WHO, 2014.
76. WHO. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. WHO, 2015.
77. WHO. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision. WHO, 2013.
78. WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders. WHO, 2012.
79. WHO. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. WHO, 2014.
80. WHO. Global tuberculosis report 2014. WHO, 2014.
81. WHO. Drug-resistant TB - surveillance & response: Supplement to the Global tuberculosis report 2014. WHO, 2014.
82. Джи Роберт. Атлас по диагностике внутригрудного туберкулеза у детей. М., 2006.
83. Ловачева О.В., Г. Цогт, Б.Бабамурадов. Руководство по лечению туберкулеза у детей, для национальных программ борьбы с Туберкулезом. Всемирная организация

здравоохранения. Европейское Региональное Бюро ВОЗ, Противотуберкулезная программа для стран ЦАР. М., 2007.