

Clinical and immunological predictive factors for antituberculosis pulmonary treatment failure

*E. Lesnic¹, S. Ghinda²

¹Department of Pneumophysiology, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy

²Chiril Draganiuc Institute of Phtysiopneumology, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: evelinalesnic@yahoo.com. Manuscript received April 03, 2014; accepted December 05, 2014

Abstract

Background: The Republic of Moldova reports the biggest incidence of tuberculosis and the lowest success treatment rate among European region countries. In the most of patients the antituberculosis treatment failure is correlated with social risk factors (social, economical low status, social-epidemiological category of the population) and biological (young age, male sex, some physiological conditions, associated diseases). Clinical factors (extensive forms, chronic evolution, immune disturbances), therapeutical factors (treatment errors and interruptions, individualised regimens) and administrative factors (interrupted supplying, suboptimal drug quality) prevail in regions with deficiencies in health care delivery. Risk factors association is more evident than the severity of one risk factor. Clinical and immunological assessment is important before initiation of the treatment for establishing risk reduction measures and increasing success rate.

Material and methods: The study was conducted on 201 cases with treatment failure and 105 with successfully ended treatment. Cases were investigated according to national standards and local specific immune procedures.

Results: High clinical risk factors were revealed: late detection, extensive and bilaterally localised tuberculosis, lung tissue destructions and dissemination, complications, comorbidities; as well as high immune risk factors were established: low cellular resistance, high degree of intoxication, low preimmune resistance.

Conclusions: The study at least of high clinical and immune risk factors must be performed before the treatment initiation for increasing the treatment success rate.

Key words: tuberculosis, immune reactivity, treatment, failure, risk factors.

Factorii clinici și imunologici predictivi ai eșecului tratamentului tuberculozei pulmonare

Introducere

Tuberculoza reprezintă o provocare pentru sistemul sănătății publice a oricărui stat. Conform ultimului raport al OMS pentru anul 2011, au fost estimate 12 milioane de cazuri de TB, corespunzător unei prevalențe de 178/100 000 populație și au fost înregistrate 1,1 milioane de decese, 455 000 fiind HIV pozitive [4]. Majorarea continuă și rapidă a incidenței TB a început în anii 1990, odată cu debutul crizei socio-economice și reducerii drastice a examenelor radiologice profilactice, realizate întregii populații. În 2001, a fost aprobat Programul Național de Control al Tuberculozei (PNCT), care a început printr-un proiect pilot în mun. Chișinău și a fost extins pe întreaga țară în 2005 [2]. La baza PNCT stau 2 principii: depistarea a cel puțin 70% din cazurile noi prin microscopia sputei și atingerea ratei de 85% a succesului terapeutic. În pofida tuturor intervențiilor realizate de Guvern, Ministerul Sănătății, nici unul din obiective nu a fost atins [4]. Astfel, o treime dintre cazurile depistate revin celor mai contagioase forme și anume: cota parte de 37,4% revine cazurilor cu microscopia sputei pozitivă, iar cota de 38,0% – cazurilor cu forme distructive ale parenchimului pulmonar (înregistrate 2011), iar ratele succesului terapeutic se mențin constant la cele mai mici valori înregistrate în Regiunea Europeană (rata maximă în 2006-62%, de atunci având tendință descendentă de 57,8%-2008, 57,3%-2009, 52,3%-2010, 53,4%-2011). Indicatorii direct corelați cu rata redusă a succesului terapeutic sunt ratele înalte ale eșecului terapeutic: 2001 – 18,5%, 2002 – 10,4%, 2003 – 12,1%, 2004 – 12,4%, 2005 – 10,9%, 2006 – 10,9%, 2007 – 9,2%, 2008 –

7,4%, 2009 – 6,2%, 2010 – 19,6%, 2011 – 3,4% și abandonului 2011 – 7,7% [1]. Cauzele ratei crescute ale eșecului terapeutic includ mai mulți factori, clasificați în: factori biologici și clinici, factori imunogenetici, factori terapeutici și farmacologici, factori administrativi, factori social-epidemiologici [2].

Factorii biologici și clinici sunt: vârsta cu risc fiziogen maxim, sexul masculin, anumite stări fiziologice, bolile asociate procesului specific [5]. S-a raportat că vârsta tânără conferă risc mare pentru dezvoltarea eșecului datorită particularităților socio-economice agravante la 90% dintre bolnavii tineri: neîncadrarea în câmpul muncii, migrația masivă, populația tânără numeroasă din penitenciare. Anumite stări fiziologice, asociate vârstei reproductive la femei, precum sarcina și lactația, sunt factori de risc pentru eșec la gravida bolnavă de TB. Studiile de complianță terapeutică relatează despre frecvențele întreruperi ale tratamentului de către gravidă, din considerente că este toxic pentru făt, nou-născut și din cauza stigmatizării femeii bolnave de TB [2]. Anumite co-morbidități cum ar fi: sindromul imunodeficienței dobândite prin infecția HIV și patologiiile sistemului limfoganglionar (limfomul Hodgkin și non-Hodgkin), sau secundar tratatamentului cronic cu corticosteroizi și imunomodulatoare (blocantele TNF- α), bolile respiratorii nespecifice cronice, patologiiile aparatului digestiv, patologiiile infecțioase cronice hepatice, diabetul zaharat (tip I/II), bolile renale cronice, patologiiile sistemului nervos central și patologiiile psihiatrice sunt factori contributivi ai eșecului. Aceste patologii scad reactivitatea imună și rezistența nespecifică,

scad concentrația și biovalabilitatea medicamentelor, cresc rata efectelor adverse, determină întreruperi de tratament și individualizarea tratamentului, predispune aderenței reduse și în consecință conferă risc crescut eșecului terapeutic [8].

Factorii clinici aparțin particularităților clinico-radiologice ale bolii: formele clinice extinse, cu afectarea a mai mult de 3 segmente pulmonare, diseminarea extinsă sau generalizată a infecției, asocierea complicațiilor cu caracter de urgență (hemoptizii, pleurezie, pneumotorax, hidropneumotorax).

Imunitatea mediată celular, definită ca hipersensibilizare întârziată, este baza răspunsului imun în infecția tuberculoasă și determină particularitățile patogenezei, tabloului clinic și evoluției bolii [6]. S-a determinat că evoluția acută progresivă a TB, cu distrucții parenchimoase extinse și multiple focare de diseminare, au rezultate scăzute ale tratamentului și în majoritatea cazurilor sunt determinate de tulburările sistemului imun: deficitul răspunsului imun celular prin limfopenia limfocitelor T, deficitul subpopulațiilor CD4, CD8, CD72, inversarea raportului limfocitelor T helper/T supresor, creșterea numărului monocitelor, hiperactivitatea limfocitelor B, eliberarea exagerată a enzimelor proteolitice, kininelor, prostaglandinelor, peptidelor vasoactive, care duc la progresia procesului tuberculos, apariția distrucțiilor masive parenchimoase și eșecul terapeutic [9]. Asocierea factorilor de risc, conferă un risc mai mare, decât severitatea unui singur factor de risc. Studiul factorilor predictivi ai eșecului este important înaintea inițierii tratamentului fiecărui pacient cu TB, pentru inițierea măsurilor de reducere a intensității riscurilor și creșterea eficacității terapeutice.

Scopul cercetării: evaluarea factorilor clinici și imunologici predictivi eșecului în tratamentul tuberculozei pulmonare.

Obiectivele: 1) Studiarea caracteristicilor generale, particularităților de depistare, a manifestărilor clinice și aspectelor radiologice ale bolnavilor de TB pulmonară cu eșec terapeutic. 2) Evaluarea statutului imun al bolnavilor de TB pulmonară cu eșec terapeutic în dependență de administrarea tratamentului antituberculos și imunocorector. 3) Stabilirea factorilor predictivi ai dezvoltării eșecului terapeutic.

Material și metode

Lucrarea a fost compartimentată într-un studiu clinic și imunologic. Studiul clinic a fost selectiv, descriptiv și retrospectiv, de tip caz-control, efectuat în baza a 201 cazuri noi de TB pulmonară cu eșec terapeutic și 105 cazuri noi de TB pulmonară, care au finalizat cu succes tratamentul antituberculos, înregistrate și tratate în cadrul IMSP Spitalul Municipal de Ftiziopneumologie. Cazurile au fost investigate conform Protocolului Clinic Național-123 „Tuberculoza la adult”.

Studiul imunologic a inclus 88 de cazuri noi de TB pulmonară, distribuiți în eșantionul de studiu, format din 54 de bolnavi, care în cursul tratamentului antituberculos au dezvoltat eșec terapeutic și eșantionul de control, format din 34 de bolnavi, care au finalizat cu succes tratamentul. Pentru comparație, a fost utilizat un eșantion martor, format din 50

de persoane sănătoase. Investigațiile imunologice au fost efectuate înaintea inițierii tratamentului anti-tuberculos și la finele fazei intensive de tratament, conform procedurilor adoptate în cadrul Laboratorului de Imunologie și Alergologie a IFP „Chiril Draganiuc”. Tehnicile și indicatorii imuni investigați: reacția de transformare blastică a limfocitelor la fitohemaglutinină (PHA), la antigenele micobacteriene (tuberculina), stafilococului, streptococului și pneumococului, s-a utilizat pentru caracterizarea activității funcționale a limfocitelor T și a sensibilizării celulare specifice. Reacția de formare a rozetelor s-a aplicat pentru estimarea cantitativă a conținutului limfocitelor T și B. Evaluarea titrului anticorpilor și imunoglobulinelor s-a efectuat prin analiza imunofermantativă pe suport solid. Activitatea fagocitară a neutrofilelor s-a evaluat cu ajutorul testului reducerii nitro-blue-tetrazolium [7].

Indicele leucocitar de alergizare (ILA) a fost calculat conform formulei 1:

$$ILA = \frac{MIE + CP + NT + NN + NS}{(L + M) \times (E + B + 1)}, \quad (1)$$

unde: MIE-mielocite, CP-celule plasmatiche, NT-neutrofile tinere, NN-neutrofile nesegmentate, NS-neutrofile segmentate, L-limfocite, M-monocite, E-eozinofile, B-bazofile. La cei sănătoși ILA = 0,96 UC, cu (Î: 0,55-1,39 ($\pm \pm 1$ ES), ILA < 0,05 semnifică alergizare.

Indicele Leucocitar de Intoxicație Я.Я. Кальф-Калиф (ILI_к) s-a calculat conform formulei 2:

$$ILI_k = \frac{(4MIE + 3T + 2N + S) + (CP + 1)}{(L + M) \times (E + 1)}, \quad (2)$$

unde, MIE-mielocite, T-neutrofile tinere, N-neutrofile nesegmentate, S-neutrofile segmentate, CP-celule plasmatiche, L-limfocite, M-monocite, E-eozinofile, B-bazofile. Valorile normale sunt de 0,62 \pm 0,083 UC.

Rezultate și discuții

Particularități generale, clinice și radiologice ale bolnavilor cu eșec terapeutic

Distribuția pacienților conform tipului de personal medical implicat, cu rol major în depistarea cazului nou de TB am apreciat, că majoritatea covârșitoare, 193 (96,02%) bolnavi ai eșantionului de studiu au fost depistați de medicul de familie, iar 8 (3,98%) bolnavi – de către specialiști. În eșantionul de control 94 (89,52%) pacienți au fost depistați de medicul de familie, iar 11 (10,48%) – de către specialiști. Comparând datele obținute la analiza celor două eșantioane, s-a stabilit, că depistarea cazului nou de TB de către medicul de familie a predominat semnificativ în eșantionul de studiu 193 (96,02%) vs 94 (89,52%), ($p < 0,05$).

Durata trenantă a simptomatologiei mai mult de 3 luni până la adresarea la medic, a caracterizat concludent bolnavii eșantionului, care au evoluat spre eșec, 113 (56,21%) vs 34 (32,38%), ($p < 0,01$) și demonstrează adresabilitatea întârziată la serviciile specializate. Apreciind datele anamnezice și ale examenului clinic am constatat, că toate componentele

clinice ale sindromului de intoxicație au predominat concludent la bolnavii evoluți cu eșec: astenia – la 199 (99%) vs 97 (92,38%) pacienți ($p < 0,05$), scăderea în greutate – la 193 (96,02%) vs 81 (77,14%) pacienți, ($p < 0,001$), inapetența – la 194 (96,51%) vs 82 (78,09%) pacienți, ($p < 0,001$), transpirațiile nocturne – la 189 (94,03%) vs 66 (62,86%) pacienți, ($p < 0,001$), febra vesperală – la 109 (54,23%) vs 34 (32,38%), ($p < 0,001$). Câteva semne clinice ale sindromului bronhopulmonar, au predominat în eșantionul evoluat spre eșec: tuse – la 199 (99,0%) vs 95 (90,47%) pacienți ($p < 0,01$), expectorațiile – la 196 (97,51%) vs 87 (82,86%) pacienți ($p < 0,001$), durerea toracică – la 43 (21,39%) vs 10 (9,52%) pacienți ($p < 0,01$). Deci, bolnavii în stare generală alterată, cu numeroase acuze vor evolua mai frecvent cu eșec, ceea ce demonstrează ținta măsurilor pentru optimizarea rezultatului terapeutic.

Bolile concomitente tuberculozei s-au diagnosticat mai frecvent la bolnavii eșantionului de studiu, respectiv 143 (71,14%) vs 51 (48,57%), ($p < 0,001$). Totuși, evaluând diagnozele, nu am constatat vreo veridicitate statistică la repartizarea bolilor asociate între eșantioane. Astfel, în eșantionul evoluat spre eșec, am constatat că 51 (35,66%) pacienți au prezentat boli asociate: patologii ale tractului gastrointestinal, dintre care 22 (15,38%) pacienți au avut ulcer gastro-duodenal/gastrită cronică/rezecție gastrică, iar 27 (18,89%) – boli cronice hepatice. Boli cronice respiratorii nespecifice s-au diagnosticat la 23 (16,08%) pacienți, fiind asociate tabagismului activ. S-au determinat 4 pacienți cu boli renale cronice. Diabetul zaharat s-a depistat la 14 (9,79%) pacienți. Boli ale sistemului nervos central, inclusiv polineuropatii și stări post-traumatism cerebral s-au diagnosticat la 13 (9,09%) pacienți. Bolnavi cu alcoolism cronic au fost 12 (8,40%). Infecția HIV s-a confirmat la 8 (5,59%) bolnavi, toți în stadiul clinic C3. Un bolnav (0,5%) avea concomitent limfomul Hodgkin. Două bolnave (0,95%) în stări fiziologice au fost: o pacientă cu sarcină la notificare și o lăuză. În categoria „alte boli” s-au apreciat 15 bolnavi: 5 (2,48%) – cu patologie cronică a urechii medii, 3 (1,49%) – boli ale aparatului locomotor, 3 (1,49%) pacienți – boli genitale, 3 (1,49%) – boli ale aparatului cardiovascular, 1 (0,5%) pacientă cu caractă.

În eșantionul control, din cei 51 (48,57%) pacienți, cu comorbidități, 13 (25,49%) pacienți au avut boli asociate patologiilor tractului gastro-intestinal (7 pacienți cu ulcer gastro-duodenal/gastrită cronică/rezecție gastrică și 6 cu boli cronice hepatice), 13 (25,49%) bolnavi – patologii cronice respiratorii nespecifice. Diabetul zaharat s-a diagnosticat la 5 (9,80%) și boli ale sistemului nervos central la 7 (13,72%) pacienți. Infecția HIV s-a depistat la 2 (3,92%) bolnavi, toți în stadiul clinic C3. S-au determinat 3 (5,88%) bolnavi cu pielonefrită cronică și 3 (5,88%) bolnavi cu alcoolism cronic. Comparând statistic eșantioanele, s-a stabilit că bolile aparatului gastrointestinal și alcoolismul cronic au predominat nesemnificativ în eșantionul evoluat spre eșec, iar bolile cronice nespecifice ale aparatului respirator au predominat nesemnificativ în eșantionul, care a finalizat tratamentul cu

succes. Celelalte boli au fost aproximativ identic repartizate la bolnavii eșantioanelor cercetate.

Explorările radiologice obligatorii au permis stabilirea următoarelor diagnostice clinico-radiologice: majoritatea bolnavilor din ambele eșantioane au fost diagnosticați cu tuberculoză infiltrativă, 179 (88,05%) vs 85 (80,95%), particularitate specifică epidemiologiei actuale a tuberculozei, totuși tuberculoza fibrocavitară s-a diagnosticat doar la bolnavii, care au evoluat cu eșec 6 (2,99%) cazuri, iar tuberculoza nodulară a predominat semnificativ în eșantionul de control 8 (7,61%) vs 1 (0,95%), ($p < 0,01$). Localizarea tuberculozei în ambii plămâni și procesul tuberculos extins a predominat semnificativ în eșantionul de studiu 163 (81,10%) vs 36 (34,29%), ($p < 0,01$), respectiv 187 (93,03%) vs 58 (55,24%), ($p = 0$). Toate fazele evolutive, care conferă gravitate – distrucțiile și diseminația pulmonară, au predominat semnificativ la bolnavii eșantionului de studiu 144 (71,64%) vs 49 (47,14%), ($p < 0,001$) și, respectiv, 135 (67,16%) vs 34 (32,31%), ($p < 0,001$). Concomitent, distrucții masive și pneumonia cazeoasă s-au identificat doar în acest eșantion: 7 pacienți (3,48%) cu pneumonie și, respectiv, 20 (9,95%) pacienți.

Sinteza studiului clinic a confirmat, că bolnavul care a evoluat cu eșec terapeutic, a fost depistat mai frecvent de către medicul de familie, pe cale pasivă, tardiv, prin examenul suspectului simptomatic, cu simptomatologia sindromului de intoxicație tuberculoasă și sindromului bronho-pulmonar bine exprimat, evoluând mai mult de 1 lună, agravat de boli concomitente. Studiul radiologic a conturat ponderea mai mare a bolnavilor cu proces tuberculos sever, bilateral și extins, agravat de distrucții și diseminație bronho-pulmonară în eșantionul de studiu.

Studiul răspunsului imun în dependență de administrarea tratamentului antituberculos

Imunitatea celulară a fost apreciată prin prisma activității funcționale a limfocitelor T, a ponderii procentuale a limfocitelor T și subpopulațiilor acestora (limfocitele T helper și limfocitele T supresor) și a ponderii procentuale a limfocitelor B, ceea ce caracterizează asociat și imunitatea umorală. Activitatea funcțională a limfocitelor T, evaluate prin reacția de transformare blastică a limfocitelor cu fitohemaglutinină (RBTL cu PHA) până la tratament, la bolnavii eșantionului de control (EC) a fost semnificativ statistic redusă ($t = 8,57$; $p < 0,001$) față de același indicator evaluat după tratament. Acest indicator a avut un nivel mai redus în comparație cu cei sănătoși ($t = 13,4$; $p < 0,001$). Indicatorul activității funcționale a limfocitelor T în eșantionul de studiu (ES), a fost semnificativ mai redus și comparativ cu bolnavii eșantionului de control ($t = 4,86$; $p < 0,001$). După tratament, RBTL în ambele eșantioane a crescut, însă mai mult - la bolnavii eșantionului de control ($t = 3,03$; $p < 0,01$ pentru EC și $t = 2,25$; $p < 0,05$ pentru ES). După tratament activitatea funcțională a limfocitelor la bolnavii eșantionului de studiu, a rămas semnificativ mai redusă decât la bolnavii eșantionului de control ($t = 4,24$; $p < 0,001$). Valorile sunt oglindite în tabelul 1.

Tabelul 1

Caracteristica imunității celulare (M ± m)

| Indicatori | Sănătoși | Eșantion control | | Eșantion studiu | |
|----------------|-------------|------------------|--------------|-----------------|--------------|
| | | Înainte | După | Înainte | După |
| RTBL cu PHA | 79,9 ± 1,16 | 65,1 ± 1,23● | 68,9 ± 0,18♦ | 56,3 ± 1,33● | 61,7 ± 1,21♦ |
| Limfocite T % | 60,2 ± 0,75 | 63,3 ± 1,24● | 68,5 ± 1,52♦ | 52,2 ± 0,94● | 56,6 ± 0,78♦ |
| Limfocite Th % | 43,7 ± 0,85 | 42,3 ± 1,20 | 44,1 ± 1,39 | 34,1 ± 0,81● | 36,7 ± 0,73♦ |
| Limfocite Ts % | 16,6 ± 0,72 | 20,9 ± 0,83● | 24,4 ± 1,23♦ | 18,1 ± 0,64 | 19,8 ± 0,55♦ |
| Limfocite B % | 24,9 ± 0,70 | 26,8 ± 0,34● | 23,5 ± 0,51♦ | 28,8 ± 0,71● | 26,1 ± 0,58♦ |

Notă: ● – diferență statistic semnificativă în comparație cu eșantionul persoanelor sănătoase.

♦ – diferență statistic semnificativă între subeșantioane, înainte și după tratament.

Cantitatea limfocitelor T până la tratament, la bolnavii eșantionului de control, a fost semnificativ mai mare, decât la cei sănătoși ($t = 2,1$; $p < 0,05$), iar la bolnavii eșantionului de studiu a fost semnificativ mai mic decât la cei sănătoși ($t = 6,65$; $p < 0,001$). După tratament, cantitatea limfocitelor T în ambele eșantioane a crescut, însă semnificativ – la bolnavii eșantionului de control ($t = 3,58$; $p < 0,001$ pentru EC și $t = 2,68$; $p < 0,01$ pentru ES). Dar și după tratament, cantitatea limfocitelor T în eșantionul de studiu a fost mai redusă decât în eșantionul de control ($t = 6,97$; $p < 0,001$).

Cantitatea limfocitelor T helper până la tratament, la bolnavii eșantionului de control, a fost aproximativ similară cu cea a eșantionului sănătoșilor, iar la bolnavii eșantionului de studiu a fost semnificativ mai mică, comparativ cu cei sănătoși ($t = 8,18$; $p < 0,001$). După tratament, cantitatea limfocitelor T helper nu s-a modificat semnificativ, însă la bolnavii eșantionului de studiu a crescut semnificativ ($t = 2,39$; $p < 0,01$). Totuși, chiar și după tratament, cantitatea limfocitelor T helper în eșantionul de studiu a rămas mai mică, decât la bolnavii eșantionului de control ($t = 4,71$; $p < 0,001$).

Până la tratament, cantitatea limfocitelor T supresor la bolnavii eșantionului de control, a fost semnificativ mai mare decât la cei sănătoși ($t = 3,9$; $p < 0,001$) și semnificativ mai mare decât la bolnavii eșantionului de studiu ($t = 2,72$; $p < 0,01$). Cantitatea limfocitelor T supresor la cei sănătoși, comparativ cu bolnavii eșantionului de studiu, nu s-a diferențiat. După tratament, cantitatea limfocitelor T supresor în ambele eșantioane a crescut semnificativ, însă mai important la bolnavii eșantionului de control ($t = 2,33$; $p < 0,05$ pentru EC și $t = 2,07$; $p < 0,01$ pentru ES). Dar și după tratament, cantitatea limfocitelor T supresor în eșantionul de studiu a rămas semnificativ mai redusă decât la bolnavii eșantionului de control ($t = 3,37$; $p < 0,01$). Aceste rezultate au demonstrat un deficit mai sever și rigid al reactivității limfocitelor T în eșantionul de studiu și o reducere mai puțin importantă a reactivității și cantității limfocitelor T la bolnavii eșantionului de control.

Cantitatea limfocitelor B până la tratament în ambele eșantioane a fost semnificativ mai mare, comparativ cu cei sănătoși ($t = 2,4$; $p < 0,05$ pentru EC și $t = 3,9$; $p < 0,01$ pentru ES). După tratament, cantitatea limfocitelor B s-a redus, însă mai important în eșantionul control ($t = 5,4$;

$p < 0,001$ pentru EC și $t = 2,96$; $p < 0,01$ pentru ES). Concomitent, cantitatea limfocitelor B la bolnavii eșantionului de control a fost semnificativ mai redusă, decât la bolnavii eșantionului de studiu, atât până la tratament, cât și după ($t = 2,51$; $p < 0,05$ până la tratament și $t = 3,36$; $p < 0,01$ după tratament). Aceste rezultate, demonstrează activarea mai importantă a imunității limfocitelor B la bolnavii eșantionului de studiu.

Nivelul seric al IgG în ambele eșantioane, până la tratament, a fost semnificativ mai mare decât la cei sănătoși, de asemenea s-a constatat mai mare la bolnavii eșantionului de studiu, comparativ cu indicatorul eșantionului de control ($t = 11,0$; $p < 0,001$ pentru EC și $t = 14,0$ $p < 0,001$ pentru ES). După tratament, s-a determinat reducerea semnificativă în ambele eșantioane a cantității IgG ($t = 2,48$; $p < 0,01$ pentru EC și $t = 2,41$ $p < 0,01$ pentru ES). Totuși, chiar și după tratament, nivelul seric al IgG în eșantionul de studiu s-a constatat a fi mai mare, decât la bolnavii eșantionului de control ($t = 2,48$; $p < 0,05$).

Nivelul seric al IgA în ambele eșantioane, până la tratament a fost semnificativ mai mare decât la cei sănătoși, de asemenea, s-a constatat a fi mai mare la bolnavii eșantionului de studiu, comparativ cu bolnavii eșantionului de control ($t = 4,0$; $p < 0,001$ pentru EC și $t = 5,8$ $p < 0,001$ pentru ES). După tratament, în ambele eșantioane, s-a determinat reducerea semnificativă IgA ($t = 3,58$; $p < 0,001$ pentru EC și $t = 2,41$ $p < 0,01$ pentru ES). De asemenea, chiar și după tratament, nivelul seric al IgA în eșantionul de studiu, a rămas semnificativ mai mare, decât în eșantionul de control ($t = 3,55$; $p < 0,001$).

Nivelul seric al IgM în eșantionul de control, până la tratament, nu s-a deosebit de același indicator al celor sănătoși, iar la bolnavii eșantionului de studiu, nivelul seric al IgM a fost semnificativ mai mare, comparativ cu cel al sănătoșilor ($t = 6,4$; $p < 0,001$ pentru ES). După tratament, în ambele eșantioane s-a determinat reducerea semnificativă a nivelului seric al IgM ($t = 3,19$; $p < 0,01$ pentru EC și $t = 2,11$ $p < 0,05$ pentru ES). De asemenea, nivelul seric al IgM la bolnavii eșantionului de control a fost semnificativ mai redusă, decât la bolnavii eșantionului de studiu, atât până la tratament, cât și după tratament ($t = 3,96$; $p < 0,001$ până la tratament și $t = 5,11$; $p < 0,001$ după tratament). Aceasta demonstrează o activare mai importantă a imunității limfo-

Tabelul 2

Caracteristica imunității umorale a bolnavilor eșantioanelor evaluate ($M \pm m$)

| Indicatori | Sănătoși | Eșantion control | | Eșantion studiu | |
|-------------|-------------|------------------|--------------|-----------------|--------------|
| | | Înainte | După | Înainte | După |
| IgG g/l | 12,3 ± 0,27 | 17,2 ± 0,33● | 15,7 ± 0,40◆ | 18,2 ± 0,31● | 17,1 ± 0,31◆ |
| IgA g/l | 2,6 ± 0,10 | 3,2 ± 0,11● | 2,6 ± 0,13◆ | 3,6 ± 0,14● | 3,2 ± 0,11◆ |
| IgM g/l | 1,4 ± 0,06 | 1,6 ± 0,09 | 1,2 ± 0,07◆ | 2,2 ± 0,11● | 1,9 ± 0,10◆ |
| Ac naturali | 2,5 ± 0,08 | 1,7 ± 0,10● | 2,1 ± 0,11◆ | 1,3 ± 0,09● | 1,7 ± 0,09◆ |

Notă: ● – diferență statistic semnificativă în comparație cu eșantionul persoanelor sănătoase.

◆ – diferență statistic semnificativă între subeșantioane, înainte și după tratament.

citelor B în eșantionul de studiu. Indicatorii sunt expuși în tabelul 2.

Cantitatea anticorpilor naturali la bolnavii ambelor eșantioane, până la tratament a fost mai redusă decât la cei sănătoși ($t = 6,64$; $p < 0,001$ pentru EC și $t = 10,4$ $p < 0,001$ pentru ES). La bolnavii ambelor eșantioane, după tratament, s-a indentificat creșterea cantității anticorpilor naturali ($t = 2,6$; $p < 0,01$ pentru EC și $t = 2,91$ $p < 0,01$ pentru ES). De asemenea, cantitatea anticorpilor naturali, la bolnavii eșantionului de control, a fost semnificativ mai înaltă decât la bolnavii eșantionului de studiu, atât până la tratament, cât și după ($t = 3,28$; $p < 0,01$ până la tratament și $t = 3,09$; $p < 0,01$ după tratament). Acest fenomen demonstrează utilizarea mai rapidă a anticorpilor naturali circulanți la bolnavii eșantionului de studiu, probabil, datorită numărului mai mare al antigenelor circulante în sânge.

Analiza sensibilizării celulare și umorale, la diferite antigene utilizate, realizată prin reacția de transformare blastică a limfocitelor până la tratament, a determinat că sensibilizarea la antigenele micobacteriene a fost semnificativ mai înaltă la bolnavii ambelor eșantioane, decât la cei sănătoși ($t = 3,0$; $p < 0,01$ pentru EC și $t = 3,7$ $p < 0,001$ pentru ES). După tratament, în ambele eșantioane a fost identificată creșterea sensibilizării la antigenele micobacteriene ($t = 3,27$; $p < 0,01$ pentru EC și $t = 2,89$ și $p < 0,01$ pentru ES), date oglindite în tabelul 3.

Nivelul sensibilizării la antigenele stafilococice, până la tratament a fost semnificativ mai înalt doar la bolnavii eșantionului de control, comparativ cu cei sănătoși ($t = 2,3$; $p < 0,05$). După tratament, nivelul sensibilizării la antigenele stafilococice în eșantionul de control, a crescut semnificativ comparativ cu eșantionul de studiu ($t = 2,21$; $p < 0,05$). Sensibilizarea la antigenele streptococice până la tratament, în ambele eșantioane, nu a stabilit divergență față de indicatorul analog al eșantionului de sănătoși. După tratament, în ambele eșantioane, s-a determinat o creștere a sensibilizării la antigenele streptococice ($t = 2,72$; $p < 0,01$ pentru EC și $t = 3,16$ și $p < 0,01$ pentru ES). Nivelul sensibilizării la antigenele pneumococice până la tratament, în ambele eșantioane nu s-a diferențiat de indicatorul analog al eșantionului sănătoșilor. După tratament, în ambele eșantioane s-a determinat o creștere a sensibilizării la antigenele pneumococice ($t = 2,79$; $p < 0,01$ pentru EC și $t = 2,82$ și $p < 0,01$ pentru ES). Rezultatele expuse au demonstrat prezența unui nivel mai înalt al sensibilizării celulare la bolnavii eșantionului de control, în comparație cu eșantionul de studiu.

Cantitatea anticorpilor antimicobacterieni până la tratament, în ambele eșantioane, a fost semnificativ mai mare decât la cei sănătoși ($t = 8,3$; $p < 0,001$ pentru EC și $t = 9,1$; $p < 0,001$ pentru ES). De asemenea, la bolnavii eșantionului de studiu, cantitatea anticorpilor antimicobacterieni a fost semnificativ mai mare ($t = 2,2$; $p < 0,05$) și comparativ cu

Tabelul 3

Caracteristica unor indicatori ai hipersensibilizării celulare, umorale și intoxicației ($M \pm m$)

| Indicatori | Sănătoși | Eșantion control | | Eșantion studiu | |
|---------------------------|--------------|------------------|---------------|-----------------|--------------|
| | | Înainte | După | Înainte | După |
| RBTL Ag micobacteriene % | 2,0 ± 0,21 | 3,4 ± 0,42● | 5,6 ± 0,54◆ | 3,3 ± 0,28● | 4,4 ± 0,28◆ |
| RBTL Ag stafilococic % | 1,7 ± 0,21 | 2,6 ± 0,34● | 4,3 ± 0,47◆ | 2,1 ± 0,19● | 3,1 ± 0,24◆ |
| RBTL Ag streptococic % | 1,3 ± 0,18 | 1,6 ± 0,28 | 2,7 ± 0,26◆ | 1,3 ± 0,14 | 2,1 ± 0,20◆ |
| RBTL Ag pneumococic % | 0,7 ± 0,12 | 0,5 ± 0,11 | 1,0 ± 0,15◆ | 0,5 ± 0,06 | 0,8 ± 0,08◆ |
| Ac antimicobacterieni UDO | 2,3 ± 0,09 | 4,5 ± 0,25● | 3,6 ± 0,27◆ | 5,4 ± 0,33● | 5,0 ± 0,31 |
| IgE total IU/ml | 17,4 ± 1,28 | 98 ± 11,0● | 51 ± 6,9◆ | 118 ± 13,6● | 74 ± 9,6◆ |
| ILA UC | 0,19 ± 0,061 | 0,81 ± 0,161● | 0,22 ± 0,051◆ | 0,83 ± 0,115● | 0,72 ± 0,104 |
| CIC % | 49,3 ± 2,38 | 52,2 ± 4,53 | 33,8 ± 3,10◆ | 97,3 ± 5,5● | 76,8 ± 4,23◆ |
| Indicele Kalf-Kalif UC | 0,9 ± 0,04 | 0,9 ± 0,18 | 0,3 ± 0,06◆ | 0,9 ± 0,13 | 0,8 ± 0,11 |

Notă: ● – diferență statistic semnificativă în comparație cu eșantionul persoanelor sănătoase.

◆ – diferență statistic semnificativă între subeșantioane, înainte și după tratament.

indicatorul înregistrat la bolnavii eşantionului de control. După tratament, s-a identificat reducerea anticorpilor antimicobacterieni la bolnavii ambelor eşantioane, însă doar la bolnavii eşantionului de control, această reducere a fost semnificativă statistic ($t = 2,94$; $p < 0,01$). Cantitatea anticorpilor antimicobacterieni în eşantionul de studiu după tratament, a rămas semnificativ mai mare decât în eşantionul de control ($t = 3,44$; $p < 0,01$). Aceasta a demonstrat activarea mai importantă a imunităţii umorale la bolnavii eşantionului de studiu, ca rezultat al reducerii imunităţii celulare.

Cantitatea IgE-total în ambele eşantioane, până la tratament, a fost semnificativ mai mare, comparativ cu a celor sănătoşi ($t = 3,3$; $p < 0,001$ pentru EC şi $t = 7,4$ şi $p < 0,001$ pentru EC). După tratament, s-a determinat reducerea IgE-total la bolnavii ambelor eşantioane ($t = 3,67$; $p < 0,001$ pentru EC şi $t = 2,68$ şi $p < 0,01$ pentru ES), dar mai importantă – la bolnavii eşantionului de control.

Indicele leucocitar de alergizare (ILA), până la tratament, a fost mai mare în ambele eşantioane ($t = 2,21$; $p < 0,05$ pentru EC şi $t = 2,99$ şi $p < 0,01$ pentru ES), comparativ cu a celor sănătoşi. După tratament, s-a determinat reducerea ILA, însă doar la bolnavii eşantionului de control, această diminuare a atins pragul semnificaţiei statistice ($t = 3,08$; $p < 0,01$), ceea ce a demonstrat o păstrare mai bună a reactivităţii imune a bolnavilor eşantionului de control.

Analiza unor indicatori, care denotă intoxicaţia organismului, a demonstrat că cantitatea complexelor imune circulante (CIC), până la tratament, în eşantionul de control, nu s-a diferenţiat de indicatorul analog al eşantionului celor sănătoşi, iar la bolnavii eşantionului de studiu a fost semnificativ mai mare ($t = 7,9$; $p < 0,001$). După tratament, s-a determinat reducerea cantităţii complexelor imune circulante în ambele eşantioane ($t = 3,35$; $p < 0,01$ pentru EC şi $t = 2,94$; $p < 0,01$ pentru ES). Totuşi nivelul complexelor imune circulante după tratament, la bolnavii eşantionului de studiu, a rămas mai mare, decât la cei sănătoşi ($t = 8,2$; $p < 0,001$), ceea ce demonstrează prezenţa unei intoxicaţii mai severe a bolnavilor eşantionului de studiu, atât înainte, cât şi după tratament. Indicele leucocitar de intoxicaţie Kalf-Kalif nu s-a diferenţiat între eşantioanele de bolnavi şi sănătoşi, însă a crescut după tratament doar la bolnavii eşantionului de control ($t = 3,05$; $p < 0,01$).

Reactivitatea preimună a fost apreciată prin testul de reducere a sării de blue-nitro-tetrasolium (NBT) şi s-a calculat numărul şi indicele fagocitar.

Activitatea funcţională a neutrofilelor, evaluată prin testul de reducere a sării de blue-nitro-tetrasolium până la tratament, la bolnavii eşantionului de control, a fost identică cu acelaşi indicator obţinut la cei sănătoşi. La bolnavii eşantionului de studiu, activitatea funcţională a neutrofilelor a fost semnificativ mai redusă ($t = 2,51$; $p < 0,05$) decât la cei sănătoşi. După tratament, la bolnavii ambelor eşantioane, s-a determinat creşterea activităţii funcţionale a neutrofilelor ($t = 2,66$; $p < 0,01$ pentru EC şi $t = 2,15$; $p < 0,05$ pentru ES). Indicatorii sunt apreciaţi în tabelul 4.

Activitatea fagocitară, apreciată prin indicele fagocitar până la tratament, la bolnavii ambelor eşantioane, nu s-a diferenţiat semnificativ de acelaşi indicator al celor sănătoşi. Dar s-a evidenţiat tendinţa de reducere al acestui indicator la bolnavii eşantionului de studiu şi de creştere – la bolnavii eşantionului de control. După tratament, la bolnavii ambelor eşantioane a crescut indicele fagocitar ($t = 3,5$; $p < 0,001$ pentru EC şi $t = 2,86$; $p < 0,01$ pentru ES). Însă la bolnavii eşantionului de studiu, atât până la tratament, cât şi după, indicele fagocitar a fost semnificativ mai redus ($t = 2,41$; $p < 0,05$ până la tratament şi $t = 4,93$; $p < 0,001$ după tratament). Datele obţinute au demonstrat, că la bolnavii eşantionului de control, activitatea fagocitară a fost practic nemodificată înaintea începerii tratamentului, iar după tratament a crescut semnificativ, în comparaţie cu bolnavii eşantionului de studiu.

Cantitatea neutrofilelor, capabile să fagociteze (numărul fagocitar), a fost semnificativ mai redusă la bolnavii ambelor eşantioane, comparativ cu acelaşi indicator al eşantionului celor sănătoşi. După tratament, la bolnavii ambelor eşantioane, s-a demonstrat creşterea numărului fagocitar ($t = 4,24$; $p < 0,001$ pentru EC şi $t = 4,48$; $p < 0,05$ pentru ES). Însă la bolnavii eşantionului de studiu, atât până, cât şi după tratament, numărul fagocitar a rămas semnificativ mai redus ($t = 2,4$; $p < 0,05$ până la tratament şi $t = 2,01$; $p < 0,05$ – după tratament). Astfel, am demonstrat că la bolnavii eşantionului de control, numărul fagocitar de la debut a fost practic nemodificat, iar după tratament a crescut semnificativ, comparativ cu bolnavii eşantionului de studiu.

Analiza de ansamblu a indicatorilor rezistenţei preimune a demonstrat, că reactivitatea preimună la bolnavii eşantionului de control a fost înainte de tratament nemodificată, dar după tratament, s-a activat mai eficient, iar la bolnavii eşantionului de studiu, activarea rezistenţei preimune a decurs mai lent.

Tabelul 4

Caracteristica unor indicatori ai rezistenţei preimune ($M \pm m$)

| Indicatori | Sănătoşi | Eşantion control | | Eşantion studiu | |
|-----------------------|------------------|------------------|--------------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| | | Înainte | După | Înainte | După |
| NBT-test UC | $0,14 \pm 0,006$ | $0,14 \pm 0,008$ | $0,17 \pm 0,008 \blacklozenge$ | $0,12 \pm 0,005 \bullet$ | $0,17 \pm 0,023 \blacklozenge$ |
| Numărul fagocitar % | $76,9 \pm 0,86$ | $77,9 \pm 1,08$ | $85,2 \pm 1,31 \blacklozenge$ | $73,9 \pm 1,25 \bullet$ | $81,6 \pm 1,17 \blacklozenge$ |
| Indicele fagocitar UC | $4,61 \pm 0,17$ | $5,1 \pm 0,23$ | $6,2 \pm 0,21 \blacklozenge$ | $4,4 \pm 0,16$ | $5,0 \pm 0,13 \blacklozenge$ |

Notă: \bullet – diferenţă statistic semnificativă în comparaţie cu eşantionul persoanelor sănătoase.

\blacklozenge – diferenţă statistic semnificativă între subeşantioane, înainte şi după tratament.

Stabilirea factorilor predictivi ai dezvoltării eșecului terapeutic

Rezultatul analizei logistice regresive a demonstrat, că calea pasivă de depistare a fost evaluată ca factor predictiv cu risc redus pentru eșec, apreciată cu $RP = 1,302$ (ÎI 95%: 0,774-2,189). Depistarea tardivă, strâns corelată cu latența simptomatologiei până la adresarea la medic, a fost evaluată în calitate de factor predictiv cu risc mare pentru eșec, $RP = 2,681$ (ÎI 95%: 1,635-4,398). Evaluând particularitățile radiologice ale procesului tuberculos la depistare, am determinat că localizarea bilaterală a tuberculozei a fost determinată ca factor predictiv major pentru eșecul terapeutic, $RP = 8,221$ (ÎI 95%: 4,811-14,048). Tuberculoza extinsă pe mai mult de 3 segmente pulmonare s-a stabilit ca factor predictiv major, apreciat cu $RP = 10,823$ (ÎI 95%: 5,564-21,058). Complicațiile asociate evoluției tuberculozei au fost apreciate ca factori de risc mediu pentru eșecul terapeutic, $RP = 2,090$ (ÎI 95%: 1,362-6,212).

În consecință, stabilim că depistarea tardivă a formelor severe de tuberculoză pulmonară, cu localizare în ambii plămâni și extinse, agravate de complicații și boli asociate sunt factorii cei mai importanți în dezvoltarea eșecului.

Pentru stabilirea căror indicatori imunologici le revine calitatea de factor predictiv al eșecului tratamentului tuberculozei, am calculat coeficientul raportului probabilităților doar a indicatorilor, care au etalat o diferență statistic semnificativă între eșantioanele de bolnavi investigați. Analizând indicatorii imunității celulare, am constatat că conținutul redus al limfocitelor T a fost considerat cu risc major pentru eșecul terapeutic, $RP = 62,5$ (ÎI 95%: 14,231-274,49). Asemănător, conținutul redus al limfocitelor T helper a fost apreciat cu risc major, $RP = 12,5$ (ÎI 95%: 3,42-45,04). Conținutul crescut al limfocitelor T supresor a fost analizat cu $RP = 2,10$ (ÎI 95%: 0,62-7,14), valoare cu risc mediu pentru eșecul terapeutic.

Evaluând imunitatea umorală, am constatat că cantitatea crescută a IgE total a fost estimată prin $RP = 1,131$ (ÎI 95%: 0,098-13,114) cu valoare neutră pentru eșec. Conținutul crescut al limfocitelor B a fost apreciată ca factor neutru, $RP = 1,158$ (ÎI 95%: 0,348-3,847). Cantitatea crescută a IgA a fost evaluată ca factor de risc mic $RP = 1,545$ (ÎI 95%: 0,241-9,905). Informativitatea redusă a indicatorilor imunității umorale este explicată prin implicarea primară a imunității celulare în cursul infecției tuberculoase.

Nivelul intoxicației specifice, apreciat prin cantitatea crescută a complexelor imune circulante, a fost dovedită ca factor de risc major $RP = 9,801$ (ÎI 95%: 2,895-33,175) pentru eșecul terapeutic.

Deficitul rezistenței preimune, apreciată prin activitatea funcțională redusă a neutrofilelor, a fost considerat ca factor neutru, $RP = 1,158$ (ÎI 95%: 0,341-3,847). Cantitatea redusă a neutrofilelor capabile să fagociteze, estimată prin indicele fagocitar, a fost apreciată ca factor de risc mare $RP = 2,875$ (ÎI 95%: 0,926-8,928).

Severitatea sindromului inflamator, apreciată prin viteza crescută a sedimentării hematiilor, a fost estimată prin $RP =$

5,213 (ÎI 95%: 1,626-30,131), având valoare cu risc mare pentru eșecul terapeutic. Ierarhia factorilor de risc este expusă în tabelul 5.

Tabelul 5

Factorii de risc ai eșecului în tratamentul tuberculozei pulmonare

| Grad | Factor de risc | Raportul probabilităților (ÎI 95%) |
|------------|---|------------------------------------|
| Risc mare | Tuberculoză extinsă | 10,823 (ÎI 95%: 5,564-21,058) |
| | Localizare bilaterală | 8,221 (ÎI 95%: 4,811-14,048) |
| | Depistare tardivă | 2,681 (ÎI 95%: 1,635-4,398) |
| | Co-morbidități | 2,611 (ÎI 95%: 1,611-4,259) |
| | Conținut redus al limfocitelor T | 62,5 (ÎI 95%: 14,231-274,49) |
| | Conținut redus al limfocitelor T helper | 12,5 (ÎI 95%: 3,42-45,04) |
| | Cantitate crescută a CIC | 9,801 (ÎI 95%: 2,895-33,175) |
| | Viteză crescută a VSH | 5,213 (ÎI 95%: 1,626-30,131) |
| | Reducerea indicelui fagocitar | 2,875 (ÎI 95%: 0,926-8,928) |
| Risc mediu | Complicații | 2,090 (ÎI 95%: 1,362-6,212) |
| | Co-morbidități | 2,611 (ÎI 95%: 1,611-4,259) |
| | Conținut crescut al limfocitelor T supresor | 2,10 (ÎI 95%: 0,62-7,14) |

Notă: ÎI – intervalul de încredere.

Deci, indicatorii clinici și imunologici cu valoare prognostică majoră pentru eșecul terapeutic, sunt: depistarea tardivă a cazului nou, tuberculoza extinsă, localizarea bilaterală, deficitul imunității celulare (conținutul mic al limfocitelor T și a subpopulației T helper), indicatorii majorați ai intoxicației specifice, nivelul înalt al complexelor imune circulante, indicatorii reduși ai rezistenței preimune și viteza de sedimentare a hematiilor crescută.

Concluzii

1. Calea pasivă de depistare, realizată tardiv de către medicul de familie, a formelor severe, extinse de tuberculoză cu localizare bilaterală, cu componente distructive și diseminație, agravate de complicații și co-morbidități, au constituit cauzele eșecului terapeutic. Factorii predictivi cu risc mare au fost: tuberculoza pulmonară extinsă $RP = 10,823$, localizarea bilaterală a procesului specific $RP = 8,221$, depistarea tardivă a tuberculozei $RP = 2,681$, bolile asociate tuberculozei $RP = 2,611$.

2. Modificările imune, evidențiate la bolnavii care au dezvoltat eșec terapeutic, au fost: perturbări importante și rigide ale tuturor parametrilor reactivității imune (imunității celulare, umorale și specifice), rezistenței preimune (indicele și numărul fagocitar) și indicatorii crescuți ai intoxicației endogene.

3. Bolnavii, care au finalizat cu succes tratamentul anti-tuberculos, au demonstrat indicatori ai rezistenței preimune normali sau slab modificați, au fost mai labili și o parte din ei, 8 din 43 (18,6%), au revenit la normalitate.

4. Indicatorii imunologici cu valoare prognostică de factori cu risc mare au fost: deficitul rezistenței imune celulare (diminuarea limfocitelor T (RP = 62,5) și T helper (RP = 12,5), nivelul intoxicației endogene (cantitatea crescută a complexelor imune circulante (RP = 9,801), deficitul rezistenței preimune (indicele fagocitar redus (RP = 2,875)), sindromul inflamator (viteza de sedimentare a hematiilor crescută (RP = 5,213).

Recomandări practice

1. Măsurile de reducere a probabilității dezvoltării eșecului terapeutic trebuie inițiate tuturor bolnavilor de tuberculoză pulmonară, depistați pasiv, tardiv, cu forme severe și extinse de tuberculoză, cu localizare bilaterală, cu evidente componente de distrucție pulmonară și diseminare bronhopulmonară, agravate de complicații și co-morbidități.

2. Pentru optimizarea rezultatului terapeutic, se recomandă efectuarea investigațiilor de identificare a perturbărilor rezistenței imune celulare (conținutul limfocitelor T și subpopulației T helper), indicatorul intoxicației (conținutul complexelor imune circulante), indicatorii reactivității preimune (indicele fagocitar și activitatea funcțională a neutrofilelor) și evaluarea sindromului inflamator (viteza de sedimentare a hematiilor).

Referințe bibliografice

- Allebeck P. Delay in tuberculosis care: one link in a long chain of social inequities. *Eur J Public Health*. 2007;5:409.
- Bivol S, Turcanu Gh, Mosneaga A, et al. Barriers and facilitating factors in access to health services in the R. Moldova. WHO;2012:7.
- Buciuceanu-Vrabie M. Copiii rămași singuri acasă în urma migrației părinților: riscuri și realități [Children home alone due to migration of parents: risks and reality]. *Filozofie, Sociologie și Științe Politice*. 2011;1(155):222-226.
- Burdelnii E. În căutarea talentelor: Politica Uniunii Europene privind fenomenul „Exodul de creiere”, Brain Drain. Cazul Republicii Moldova [The research for young talents: Politics of European Union regarding the „Brain drain” phenomenon]. Chișinău, 2011;259.
- Calduch EN, Diaz A, Diez M. Ethical and legal issues related to health access for migrant populations in the Euro-Mediterranean area. *Euro-surveillance*. 2008;13:1-3.
- Cheianu Andrei D. Migrația capitalului uman înalt calificat din Republica Moldova [Migration of the human capital from the R. Moldova]. Monitor social. Chișinău, 2012;170.
- Ceban L, Butnaru V. Migrația internațională a forței de muncă și impactul ei asupra dezvoltării socioeconomice a R. Moldova [International migration of the labor force and its impact on the social economical development of R. Moldova]. Abstract book Conferința „Academia de Administrare Publică la 15 ani”. Chișinău, 2008;291.
- Cheianu-Andrei D. Impactul migrației asupra cadrelor didactice și cercetătorilor din Moldova [Migration impact on the didactic and research staff in R. Moldova]. Abstract book: CEP USM Chișinău, 2012;172.
- Coker R. Migration, public health and compulsory screening for tuberculosis and HIV of asylum and migration workers. Institute for Public Policy Research. 2003;214.
- Culev V, Pesco O, Chiaburu V. Impactul migrantilor în situația epidemiologică de tuberculoză [Impact of migrants on epidemiological situation of tuberculosis]. *Anale științifice*. 2008, ed. 9, nr.3:226-229.
- Dara M, de Colombani P, et al. Minimum package for cross-border TB control and care in the WHO European region. *Eur Respir J*. 2012;40(5):1081-90.
- Diaconescu D. Tipuri de migrațiune – cauze, efecte asupra componentelor securității statului [Types of migrations – causes, effects on the compounds of the state security]. Sibiu: Editura Universității „Lucian Blaga”, 2010;269.
- Farah MG, Meyer HE, Selmer R, et al. Long term risk of tuberculosis among immigrants in Norway. *Int J Epidemiol*. 2005;34:1005-1011.
- Gibson N, Cave A, Doering D, et al. Socio-cultural factors influencing prevention and treatment of tuberculosis in immigrants and in aboriginal communities in Canada. *Soc Sci Med*. 2005;61:931-942.
- Heldal E, Kuyvenhoven J, Wares F, et al. Diagnosis and treatment of tuberculosis in undocumented migrants in low - or intermediate-incidence countries. *Int. J Tuberc Lung Dis*. 2008;12(8):878-888.
- Hotărârea Guvernului RM nr.768 din 12.10.2011 „Cu privire la aprobarea Programului național strategic în domeniul securității demografice a R. Moldova 2011-2015. *Monitorul Oficial*. 2011;182-186:art. 851.
- Hill AN, Becerra J, Castro KG. Modelling tuberculosis trends in the USA. *Epidemiol Infect J*. 2012;140:1862-72.
- Jenkins H, Ciobanu A, Plesca V, et al. Risk factors and timing of default from treatment for non-MDR TB in Moldova. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(3):373-80.
- Jucov A. Impactul migrației de muncă asupra sănătății migranților [Impact of the labour migration on the health of migrants]. Teză de doctor în științe. Chișinău, 2014;165.
- Jucov A. Accesibilitatea serviciilor medicale pentru migranții de muncă din R. Moldova. *Sănătate Publică și Management*. 2013;3(48):49-53.
- Kruijshar ME, Lipman M, Moore J. Migration and tuberculosis: the start of intelligent new entrants screening. *Thorax*. 2011;66.
- Liu Y, Weinberg MS, Ortega LS, et al. Overseas screening for tuberculosis in U.S.-bound immigrants and refugees. *N Engl J Med*. 2009;360:2406-2415.
- Liu Y, Painter JA, Posey DL, et al. Estimating the impact of newly arrived foreign-born persons on tuberculosis in the United States. *PLoS One*. 2012;7:e32158.
- Lowenthal P, Westenhouse J, Moore M, et al. Reduced importation of tuberculosis after the implementation of an enhanced pre-immigration screening protocol. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15:761-6.
- Stalker P. Workers without borders: The impact of globalization on international migration. Lynne Rienner Publishers;163.
- Nkulu F, Hurtig AK, Ahlm Clas, et al. Screening migrants for tuberculosis-a missed opportunity for improving knowledge and attitudes in high-risk groups.
- Posey LD, Naughton MP, Willacy E. Implementation of New TB screening Requirements for US Bound Immigrants and refugees 2007-2014. *CDC*. 2014; 63(11):234-236.
- Rizzo M, Martin A, Jamal F. Evidence review on the effectiveness and cost-effectiveness of service models or structures to manage tuberculosis in hard-to-reach groups. *Matrix*. 2011;145.
- Sainsus V. Migrațiile populației rurale în R.Moldova. Aspecte economico-geografice [Migration of the rural population of R. Moldova]. Chișinău, 2006;197.
- Șaran VI. Politica Uniunii Europene în domeniul migrației. Brain Drain. Cazul R. Moldova [Politics of EU in migration]. Chișinău, 2011;19-26.
- Vos AM, Meima A, Verver S, et al. High incidence of pulmonary tuberculosis persists a decade after immigration. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:736-739.
- WHO resolution WHA 61. 17 on Health of Migrants, WHA 61.17, May 2008.
- World Health Organization. Global tuberculosis control 2011. Epidemiology, strategy, finances. Geneva, 2011;258.
- http://iom.md/attachments/110_raportpmero.pdf (citat16.10.2014)
- <http://www.regnum.ru/news/medicine> (citat16.10.2014)
- <http://tarasow-ilya.livejournal.com> (citat16.10.2014)
- <http://statbank.statistica.md/pxweb/Databse/asp> (citat16.10.2014)
- <http://migratie.md/riscuri-si-pericole/> (citat29.10.2014).
- <http://www.migrant-health-europe.org/files.pdf> (citat16.10.2014)
- <http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0081351> (citat16.10.2014)