

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
IMSP INSTITUTUL DE FTIZIOPNEUMOLOGIE „CHIRIL DRAGANIUC”**

Cu titlul de manuscris
C.Z.U.: 617.7-002.5-085:611.42

VELIXAR ELVIRA

**TERAPIA ENDOLIMFATICĂ REGIONALĂ INDIRECTĂ ÎN TUBERCULOZA
OCULARĂ**

321.07 - FTIZIOPNEUMOLOGIE

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

CHIȘINĂU, 2024

Teza a fost elaborată la IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”.

Conducător științific:

DJUGOSTRAN Valeriu, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător.

Consultant științific:

CUȘNIR Valeriu, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar.

Referenți oficiali:

JERU Ion, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar, IP USMF „Nicolae Testemițanu”.

RÎVNEAC Lidia, doctor în științe medicale, conferențiar cercetător, IMSP IFP „Chiril Draganiuc”.

Componenta consiliului științific specializat:

IAVORSCHI Constantin, președinte doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

TUDOR Elena, secretar științific, doctor în științe medicale, conferențiar cercetător

BENDELIC Eugeniu, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

PISARENCO Serghei, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

DUMBRĂVEANU Lilia, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

NIGULEANU Adriana, doctor în științe medicale, asistent universitar

Susținerea va avea loc la 12 septembrie 2024, ora 13.00 în ședința Consiliului Științific specializat DH 321.07-24-40 din cadrul IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” din Republica Moldova (MD-2005, Chișinău, str. Constantin Vârnăv, 13, et. I, sala de ședințe).

Teza de doctor în științe medicale și rezumatul pot fi consultate la biblioteca IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” și pe pagina web a ANACEC (www.anacec.md).

Rezumatul a fost expediat la „30” iulie 2024.

Secretar științific al Consiliului științific specializat

TUDOR Elena, doctor în științe medicale, conferențiar cercetător



Conducător științific

DJUGOSTRAN Valeriu, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător



Consultant științific

CUȘNIR Valeriu, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar



Autor

VELIXAR Elvira



CUPRINS

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII.....	4
1. PROVOCĂRILE ACTUALE ÎN MANAGEMENTUL TUBERCULOZEI OCULARE - O NOUĂ ABORDARE A TRATAMENTULUI.....	7
2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE	7
3. PARTICULARITĂȚI CLINICE, PARACLINICE ȘI DE TRATAMENT ALE PACIENȚILOR CU TUBERCULOZĂ OCULARĂ.....	9
4. EVALUAREA MULTIDIMENSIONALĂ A EFICACITĂȚII TRATAMENTULUI ANTITUBERCULOS LA PACIENȚII CU TUBERCULOZĂ OCULARĂ.....	12
5. SINTEZA REZULTATELOR	16
CONCLUZII GENERALE	21
RECOMANDĂRI PRACTICE.....	22
BIBLIOGRAFIE.....	22
LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE LA TEMA TEZEI.....	25
ADNOTARE.....	28
АННОТАЦИЯ.....	29
SUMMARY.....	30
LISTA ABREVIERILOR.....	31

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei. Tuberculoza oculară (TBO) este o patologie severă a organului vizual, o manifestare locală a tuberculozei, una dintre formele sale extra pulmonare și implică probleme de diagnostic și tratament [1- 6, 12, 19]. Manifestările clinice prezentate în literatura de specialitate sunt foarte variate, diferă în zone endemice pentru tuberculoză și zone non-endemice [1, 3, 7]. Pentru eficacitatea managementului tuberculozei oculare este importantă cunoașterea particularităților clinice specifice zonei geografice și menținerea vigilenței pentru această patologie gravă.

Diagnosticul etiologiei tuberculoase a unui proces ocular este o problemă complexă, ține de domeniul oftalmologiei și fiziatriei, des se instalează tardiv. În 80% din cazuri TBO este depistată la adresare. În 50% din cazuri noi diagnosticul relevă forme tardive ale bolii, care cauzează incapacitate de muncă pe termen lung și invaliditate permanentă [2 - 4, 13, 33, 37]. Amânarea diagnosticului scade eficacitatea tratamentului TBO și duce la pierderi considerabile ale vederii.

Tratamentul afecțiunilor tuberculoase intraoculare nu produce efectul dorit. În consecință se dezvoltă complicații ce duc la pierderi substanțiale ale funcțiilor vizuale [5, 14, 15, 36]. Rata joasă a succesului tratamentului specific a fost raportată pe parcursul ultimilor 7-10 ani în literatura de specialitate și este în jur de 60% [2, 6, 7]. Prin urmare cercetarea în continuare a mecanismelor de optimizare a managementului TBO este o abordare actuală atât a fiziatriei, cât și a oftalmologiei.

Studiile științifice evidențiază problema insuficienței eficacității tratamentului anti-TB. Sunt propuse diferite căi de optimizare: prelungirea curei de bază, fortificarea cu preparate steroidiene sau preparate anti-TB de linia a II, cum ar fi fluorochinolonele, efectuarea tratamentului de prevenție de 2 luni toamna-primăvara timp de 5 ani, folosirea preparatelor cu efect imunomodulator, folosirea factorilor fizioterapeuțici pentru îmbunătățirea pătrunderii PAT în focar, injectarea lor parabolbară, subconjunctivală [29, 30, 33, 37]. Multe din metode stârnesc controverse în literatură: folosirea corticosteroizilor la pacienții cu TB, care sunt deja cu răspunsul imun suprimat, creșterea sarcinii PAT care manifestă diverse reacții adverse, traumatizarea adăugătoare a ochiului afectat prin injectări intraoculare [5, 34, 36].

Cele menționate mai sus ne-au determinat scopul și obiectivele cercetării.

Scopul: Optimizarea tratamentului tuberculozei oculare prin aplicarea metodei endolimfatice regionale indirecte în vederea creșterii ratei de succes.

Obiectivele:

1. Elucidarea particularităților clinice și evolutive ale tuberculozei oculare.
2. Studiarea eficacității metodei endolimfatice regionale indirecte în tratamentul complex al tuberculozei oculare, caz nou și recidivă.
3. Analiza eficacității terapiei endolimfatice regionale indirecte în funcție de forma clinică și durata de la debutul bolii.
4. Evaluarea rezultatelor la distanță ale tratamentului tuberculozei oculare.
5. Elaborarea recomandărilor practice pentru optimizarea tratamentului tuberculozei oculare.

Ipoteza de cercetare: Creșterea ratei de succes a tratamentului tuberculozei oculare se va obține, dacă:

- vor fi determinate particularitățile clinice, paraclinice și evolutive ale tuberculozei oculare contemporane.
- se va elabora și implementa metodă endolimfatică regională indirectă de administrare ale preparatelor anti-TB în tratamentul complex al TBO.
- se va elabora un algoritm de depistare și diagnosticare ale TBO la pacienții suspecți.

Metodologia cercetării:

Lucrarea efectuată este un studiu clinic, retro- și prospectiv, cantitativ, pe baza analizei datelor clinico-anamnestice și paraclinice, consultului oftalmologic, nivelului/gradului acuității vizuale și a regresiei semnelor inflamatorii ale țesuturilor organului vizual la inițierea, pe parcursul, la încheierea tratamentului specific și la distanță.

Noutatea și originalitatea cercetării:

Implementarea metodei limfotrope de administrare a preparatelor antituberculoase ca o componentă esențială în tratamentul complex al tuberculozei oculare a permis optimizarea tratamentului, inducând o reabilitare mai amplă a funcțiilor vizuale și exacerbari mai rare. A demonstrat importanța funcționării optime a regiunii limfatice a ochiului pentru evoluția favorabilă a procesului inflamator. Studiul a elucidat în premieră particularități ale patomorfozei clinice a tuberculozei oculare în Republica Moldova pe o perioadă de 20 ani și influența acesteia asupra eficacității tratamentului specific.

Problema științifică soluționată:

A fost efectuată fundamentarea științifică și metodologică a unei metode terapeutice endolimfatice/limfotrope noi, elucidată eficiența și siguranța acesteia în utilizarea în cadrul tratamentului complex pentru tuberculoza oculară.

Importanța teoretică:

Rezultatele studiului contribuie la dezvoltarea cercetărilor ulterioare în ftizio pneumologie și oftalmologie. Îmbogățirea cunoștințelor teoretice privind aplicarea metodei endolimfatice regionale indirecte în tratamentul tuberculozei oculare și extinderea cercetării în domeniul terapiei limfotrope pentru tratamentul infecțiilor oculare. Elucidarea rolului funcționării optime ale elementelor limfatice din organul vizual și a sistemului limfatic regional în evoluția favorabilă a oricărui proces patologic ocular de diferită etiologie, fie inflamator sau trofic, dereglări ale microcirculației sau ale umorii apoase.

Valoarea aplicativă a lucrării:

Optimizarea tratamentului complex al tuberculozei oculare prin creșterea eficacității și siguranței lui pentru pacienți prin aplicarea metodei endolimfatice regionale indirecte. Perfecționarea reabilitării medicale prin abordarea individualizată a tratamentului observat, de scurtă durată, cu eficacitate crescută ce asigură incluziunea socială, reducând impactul cauzat de TB pe pacient. Abordarea terapeutică este utilă atât medicilor oftalmologi din rețeaua generală în tratarea proceselor inflamatorii, glaucomului, retinopatiei diabetice, degenerescenței maculare legată de vârstă, cât și ftizio pneumologilor din sector. Evidențierea cunoștințelor funcționării drenului limfatic intraocular

și bazinului limfatic regional cu includerea în manualele de specialitate. Studiarea statutului medico-social a pacienților a permis evidențierea grupurilor de risc cu screening-ul ulterior în teritoriu, asigurând continuitatea serviciilor medicale și optimizarea depistării TBO.

Implementarea rezultatelor științifice:

Rezultatele studiului sunt implementate la instruirea specialiștilor ftiziopneumologi, medici de familie, oftalmologi în cadrul disciplinei “Pneumologie și alergologie”, catedrelor “Oftalmologie”, “Oftalmologie și optometrie” ale USMF „Nicolae Testemițanu”, la actualizarea protocoalelor de tratament și recomandări metodice.

S-au elaborat standarde și tactici de depistare și diagnosticare ale TBO cu evidențierea grupurilor de risc, cu scopul depistării prompte a suspecților pentru TBO în teritoriu (depistare activă).

Metoda terapeutică a fost aplicată în secțiile din cadrul IMSP IFP „Chiril Draganiuc” și IMSP Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie.

A fost elaborat, obținut și implementat un brevet de invenție pentru metoda endolimfatică regională indirectă în tratamentul TBO cu participare la EIS „Infoinvent-2011”, unde s-au obținut medalii de argint și bronz.

Aprobarea rezultatelor: Rezultatele studiului au fost discutate și aprobate la:

- Societatea ftiziopneumologilor din Republica Moldova (2002);
- Conferințele științifice anuale a ftiziopneumologilor din Republica Moldova (2003 - 2008);
- Conferințele științifice anuale a oftalmologilor din Republica Moldova (2003 - 2014);
- Al III-lea Congres național de Oncologie (Chișinău, 2010);
- Conferința internațională Moldo-Germană pe tuberculoza rezistentă (Chișinău, 2011);
- Sesiunea Jubiliară a Institutului central de ftiziatrie a Federației Ruse la 90 ani (M., 2011);
- Expoziția Internațională Specializată de invenții, produse și tehnologii noi (Chișinău, 2011);
- A IX-a Conferința internațională pe tuberculoză (Lvov, 2012);
- Al VIII-lea Congres al societății Euro-Asiatică de Respirologie (Bișchec, 2013);
- Al XIII-lea Congres al oftalmologilor Mării Negre (Chișinău, 2015);
- Conferința Asociației Oftalmologilor din Moldova, cu participare internațională, 2023.

Publicații la tema tezei:

Rezultatele cercetării au fost publicate în 31 lucrări științifice, dintre care 8 articole monoautor, 2 în reviste științifice recenzate, 12 publicații în culegeri internaționale, 7 în reviste de circulație internațională, 1 articol de sinteză în revistă electronică internațională, coautor, recomandări metodice – 1, coautor, brevet de invenție – 1.

Volumul și structura tezei

Teza este scrisă în limba română cu titlul de manuscris pe 134 pagini și este formată din următoarele compartimente: introducere, 5 capitole, concluzii generale, recomandări practice, bibliografie cu 252 surse citate. Materialul ilustrativ include 34 tabele, 2 figuri, 6 anexe.

Cuvinte-cheie: tuberculoza oculară, uveita tuberculoasă, terapia limfotropă, tratament antituberculos.

Sumarul compartimentelor tezei

În compartimentul „Introducere” sunt expuse actualitatea și importanța problemei abordate, sunt relatate scopul și obiectivele studiului, noutatea și originalitatea științifică a cercetării, importanța teoretică și valoarea aplicativă a datelor obținute, aprobarea rezultatelor și sumarul compartimentelor tezei.

1. PROVOCĂRILE ACTUALE ÎN MANAGEMENTUL TUBERCULOZEI OCULARE - O NOUĂ ABORDARE A TRATAMENTULUI

În acest compartiment sunt prezentate date generale și actuale privind problemele existente la diferite etape de management al afecțiunilor tuberculoase oculare: depistare și diagnosticare, prezentările clinice și momente de patomorfoză, tratament și particularitățile acestora în Republica Moldova [1-7, 13-16, 22, 23, 25, 28, 29, 36]. Este argumentată necesitatea evaluării complexe a procesului de diagnosticare, având în vedere particularitățile menționate [4, 7, 14, 16, 18, 30, 32, 34]. Necesitatea eficientizării tratamentului antituberculos al TBO în condițiile creșterii TB MDR, XDR, comorbidității HIV/SIDA – TB pe calea strategică de modulare a răspunsului imun al pacientului, recurgând la metode terapeutice patogenetice noi – administrare regională limfotropă, care permite creșterea eliminării agentului patogen, micșorarea leziunilor tisulare, potențarea efectului anti-TB [27, 32]. Describe și argumentate particularitățile drenului limfatic ocular în aspect istoric [9, 12, 17, 21, 24, 26, 35].

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

Lucrarea efectuată este un studiu selectiv, descriptiv, retro- și prospectiv, care s-a efectuat conform modelului liniar, structurat pe etape: scop – eșantionare – cercetarea cazului – colectarea datelor – interpretare. Scopul cercetării a fost studiul particularităților clinice, paraclinice și evolutive ale tuberculozei oculare, pentru elaborarea metodei de eficientizare a tratamentului antituberculos prin administrarea limfotropă a chimiopreparatelelor. Au fost documentate cazurile noi de tuberculoză oculară și cazurile recidivă investigate și tratate în cadrul IMSP IFP în perioada 1980 – 2015.

Criterii de includere în studiu au fost: proces inflamator tuberculos ocular confirmat la pacienți, caz nou, sensibilitatea la chimiopreparate a *M. tuberculosis*, lipsa reacției alergice la Sol. Novocaină 0,5%, coagulograma în limitele N, consimțământul informat semnat.

Criterii de excludere: infirmarea etiologiei tuberculoase a procesului inflamator ocular, existența concomitentă a localizării TB P cu cea oculară la pacient, rezistența la chimiopreparate a procesului TB, reacțiile adverse la Sol. Novocaină 0,5%, patologie de coagulare a sângelui, lipsa consimțământului informat semnat.

Diagnosticul pozitiv de TBO a fost stabilit conform criteriilor recunoscute pe scară mondială de specialiștii în domeniu: - tabloul clinic sugestiv pentru etiologia tuberculoasă în lipsa oricărei alte entități dovedite; - reacție de focar din partea ochiului afectat la provocarea cu 2-5 U PPD administrate intradermal sau intracutan; - efect pozitiv de la tratamentul antituberculos de probă/ test-terapie (2-4 săptămâni).

În studiu au fost incluși 136 pacienți cu TBO, repartizați în trei eșantioane: eșantion de studiu – TERI, 65 pacienți cu TBO, caz nou, cu tratament limfotrop în cadrul tratamentului complex anti-TB. Eșantion de Referință I - 40 pacienți, caz nou, cu tratament anti-TB standardizat, fără metoda limfotropă. Eșantion de Referință II - 31 pacienți cu TBO, recidivă, cu tratament limfotrop în cadrul tratamentului anti - TB standardizat (fig. 2.1.). Eșantioanele au fost comparabile conform diagnosticului, localizării și gravității procesului patologic, gradului de deficiență a funcțiilor vizuale. Au fost 77 (53,8%) bărbați și 66 (46,2%) femei, cu vârsta cuprinsă între 7 și 77 ani, vârsta medie $30,77 \pm 25,39$ (SD).

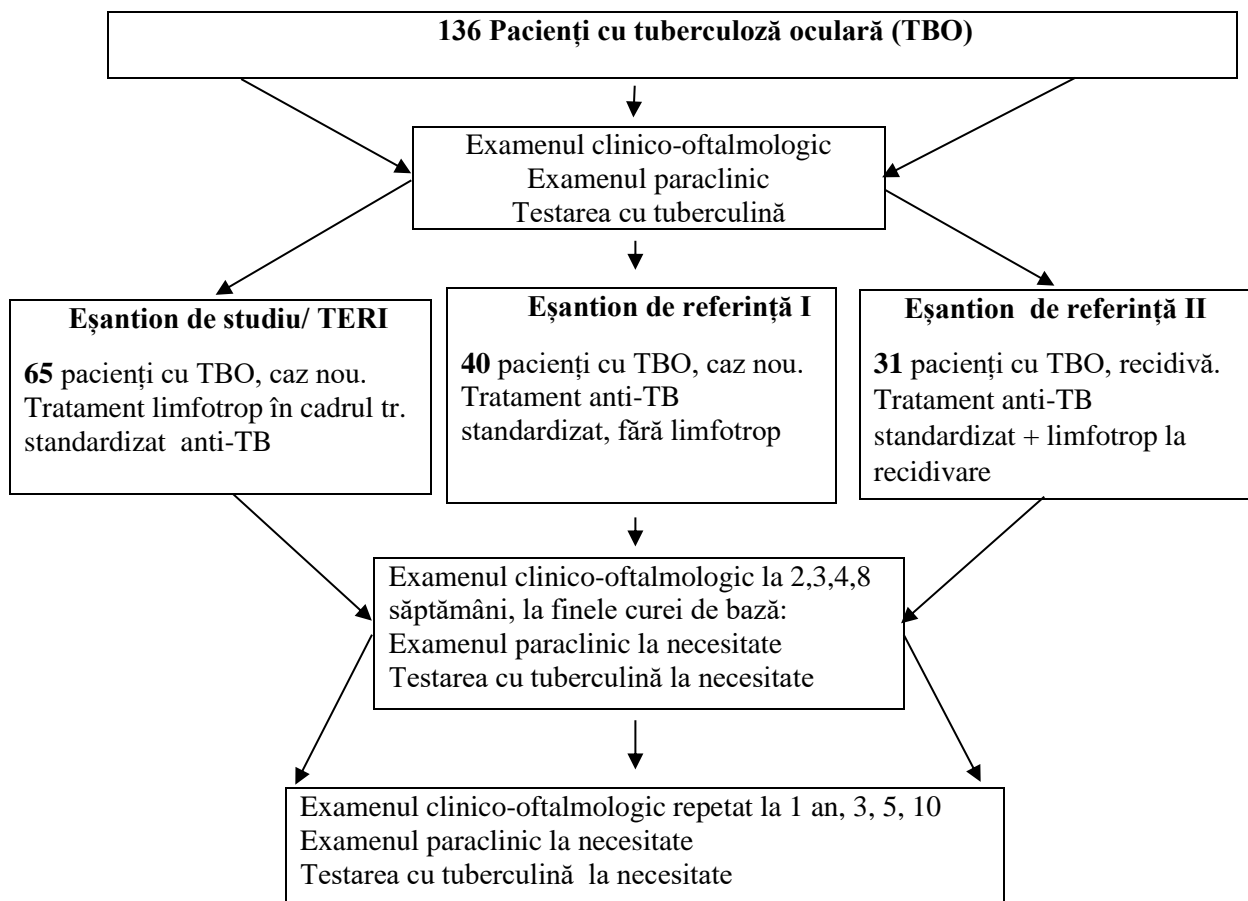


Fig. 2.1. Design-ul studiului

Toți pacienții din toate eșantioanele au fost examinați după un plan unic conform Protocolului Clinic Național [19, 20]. Toate rezultatele investigațiilor au fost incluse în ancheta individuală, care a constat din următoarele compartimente: socio-demografic, epidemiologic, clinic și paraclinic. Examinarea clinico-oftalmologică a persoanelor cu suspjecție TBO a cuprins: examenul de ansamblu al globului ocular, determinarea AV și corecția viciilor de refracție, verificarea perceperii cromatice, biomicroscopia cu fluoresceină, oftalmoscopia cu pupila largă, examenul vitrosului, schiascopia, refractometria, tonometria, câmp vizual. Testarea cu tuberculină cu 2-5UT, Investigații paraclinice

clasice, RBTL cu utilizarea antigenilor tuberculei, stafilococului, streptococului, ADA ser cu aprecierea dinamicii la provocarea cu 2UT, Indicele leucocitar al reactivității imune [10], Indicele Leucocitar de Intoxicație Kalf-Kalif [31], Indicele de adaptare a organismului [11]. Examen radiologic complex al toracelui (la necesitate al articulației), Examenul sputei prin microscopia după Ziehl-Neelsen, Test terapia – până la 1 lună.

Analiza structurii grupelor de vârstă, recomandate de OMS, a evidențiat predominarea pacienților cu vârsta de până la 35 ani: 79(58,1%) versus 57 (41,9%) (P=0.002777, p<0,005). Bărbații și femeile suferă de TBO cu aceeași frecvență în vârstă activă, aptă de muncă. Fetele sunt mai susceptibile în vârstă perturbărilor hormonale (tab.2.1.). Recidive se înregistrează mai des la bărbați cu vârsta 45+ (P=0.000134, p<0,005). În Republica Moldova se constată tendința de „întinerire” a pacienților cu TBO pe perioada efectuării studiului.

Tabelul 2.1. Distribuția pe vârste și sex (abs./%)

Vârsta ani	Sexul pacientului				Total în grup	p
	Bărbați		Femei			
	n	%	n	%		
5 -9	4	44,4	5	55,6	9	>0,05
10 -14	11	42,3	15	57,7	26	>0,05
14 -17	4	57,1	3	42,9	7	>0,05
18 -24	6	46,2	7	53,8	13	>0,05
25 -34	14	58,3	10	41,7	24	>0,05
35 - 44	13	50,0	13	50,0	26	>0,05
45 - 54	16*	72,7	6*	27,3	22	<0,005
55 - 64	4	66,7	2	33,3	6	>0,05
65 +	3	100,0			3	>0,05
total	75	55,15	61	44,85	136	>0,05

*P=0,002646, p<0,005

Procesarea statistică s-a efectuat cu ajutorul sistemului SPSS 20,0 prin metode de statistică descriptivă. Rezultatele sunt prezentate ca valori medii ± deviațiile standard (SD), („p”) sau n (%); frecvența relativă f(r); valoarea Erorii standard (±ES), evaluarea ratei (P). Confruntarea statistică a datelor obținute a fost efectuată prin intermediul: testului Student și analizei dispersionale (diferența se consideră veridică dacă coeficientul de semnificație statistică p<0,005), testului X² sau testul exact al lui Fisher (F) pentru compararea proporțiilor.

3. PARTICULARITĂȚI CLINICE, PARACLINICE ȘI DE TRATAMENT ALE PACIENȚILOR CU TUBERCULOZĂ OCULARĂ

Sunt evaluate caracteristicile clinice și paraclinice ale pacienților pe loturi. Simptomele și semnele clinice, gradul de deficiență a acuității vizuale (AV) la depistare erau similare la pacienții din eșantionul TERI (AVmedie OD/OS= 0,45/0,38) și de referință I (AVmedie OD/OS =0,58/0,4), p>0,005, și mai pronunțate la cei din eșantionul referință II (AVmedie OD/OS= 0,34/0,39), p<0,005 deoarece aceștia în momentul includerii în studiu aveau o evoluție nefavorabilă a inflamației tuberculoase oculare cu recăderi multiple în anamneză.

Simptomele bolii sunt similare la pacienți din toate eșantioanele de studiu, și în mare măsură sunt lipsite de specificitate. Evaluarea particularităților clinice a determinat o pondere mare a simptomului dominant „durere, congestie, scăderea AV” (41,2%) și „scăderea AV” (31,6%) și a diagnozelor: uveita (30,88%), corioretinită (27,21%), kerato-uveită (19,12%), cu afecțiuni monooculară în 2/3 cazuri și o durată mare de la apariția primelor simptome la instalarea diagnosticului.

Factorii de risc pentru TBO determinați la pacienții din studiu: TB în anamneză, inflamația oculară precedentă, traumatism ocular, factor stres, efort vizual, perioada de pubertate și a sarcinii. Studiul a pus în evidență diagnosticarea tardivă a pacienților cu TBO, inclusiv a celor simptomatici, cu tratament antiinflamator ineficient în anamneză (89,8%, $p < 0,005$), cu complicații la depistare: focar atrofic corioretinian (33,0%), cataracta complicată (10,2%), opacifierea corneei (6,3%), anoftalm (1,1%), cu comorbidități: hepatobiliare (32,6%), neurologice (17,1%), respiratorii (15,5%) (tab.3.1.).

Tabelul 3.1. Afecțiuni asociate la bolnavii TBO

Afecțiuni	TERI	R I	R II	Patologie	TERI	R I	R II
hepatobiliare	32,3%	30,0%	35,5%*	psihice	3,1%		
cardiovasculare	6,2%	12,5%	16,1%	neurologice	15,4%	10,0%	25,8%
respiratorii	26,2%	7,5%	12,9%	diabet zaharat			3,2%
ostearticulare	1,5%	2,5%	9,7%	toxoplasmoză	1,5%	2,5%	
urogenitale	6,2%	7,5%	16,1%	dermatologice			3,2%
sistemic	4,6%	5,0%	6,1%	orl			3,2%

$P^* = 0,000167$, $p < 0,005$

Investigația de bază în procesul de diagnosticare a inflamației tuberculoase oculare este testarea cu tuberculină. Metodologia IDR/PM în TBO prevede controlul oftalmologic în ziua efectuării probei și după 72 ore după, cu evaluarea reacției locale dermale, generale și de focar din partea ochiului afectat. IDR PM negativă nu exclude etiologia tuberculoasă a procesului ocular. În eșantionul de studiu cel mai des s-a obținut IDR PM pozitivă, cu valorile cuprinse între 15 – 20mm. Eșantionul de referință I – IDR PM pozitivă, cu valorile cuprinse între 14 – 20 mm. Eșantionul de referință II – IDR PM pozitivă, cu valorile cuprinse între 15 – 20 mm, $\chi^2 = 38,45$, $p > 0,005$. Efectul reacției de focar a fost cu ameliorare în 54,8% și cu agravare – 45,2%, în cohorta de studiu.

Investigarea Rentghenologică a cutiei toracice (RT) a fost executată obligatoriu tuturor pacienților cu suspjecție de TBO. Sechele post-tuberculoase – 13 cazuri (20,0%) în eșantionul TERI, 16 (40,0%) în eșantionul de referință I, 15 cazuri (48,4%) în eșantionul de referință II. În ultimii ani, în cadrul procesului de patomorfoză, odată cu creșterea ponderii pacienților TBO copii se depistează tot mai rar sechele în pulmoni.

A fost demonstrat rolul cumulativ diagnostic al semnelor de intoxicație cronică (Indicele imunoreactivității leucocitare (IIL), Kalf-Kalif, Indicele de adaptare (IA)), investigațiilor paraclinice clasice, puțin specifice și cele specifice: testul cu tuberculină cu evaluarea reacției de focar, test-terapia, ADA ser, R-grafia cutiei toracice în asigurarea acurateții stabilirii etiologiei TB al procesului ocular. A fost pus în evidență faptul recidivării TBO în 2/3 cazuri din sursa TB P.

S-au constatat schimbările evolutive ale patternurilor clinice ale TBO în comparație cu perioada 1965-1975: creșterea ponderii uveitelor nongranulomatoase (12,0% - 30,88%, $p<0,005$) și o tendință de creștere a inflamației polului anterior al ochiului (14,0% - 19,12%) (tab.3.2.).

Tabelul 3.2. Evoluția formelor clinice ale TBO

Eșantion	Localizarea procesului				
	Keratita	Kerato-uveită	Sclero-kerato-uveită	Uveita	Corioretinita
1965-1975 n=100	16 (16%)	14 (14%)	9 (9%)	12 (12%)*	49 (49%)
Studiu n=136	15 (11,03%)	26 (19,12%)	16 (11,8%)	42 (30,88%)*	37 (27,21%)

$P^*=0,000306$, $p<0,005$

Tratamentul complex anti-TB al TBO a fost mai eficient în scăderea intoxicației (normalizarea indicelui IIL, Kalf-Kalif, IA statistic veridic, $p<0,005$) și normalizării formulei leucogramei în eșantionul TERI (administrare limfotropă), comparativ cu eșantionul Referință I, fără metoda limfotropă (tab. 3.3., 3.4.).

Tabelul 3.3. Formula leucocitară a bolnavilor TBO, caz nou

Indice	Eșantionul TERI		Eșantionul de referință I	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
Leucocite	6,4±0,31	6,1±0,37	6,18±0,39	7,08±0,46
N.segmentate	60,4±2,04	58,5±1,78*	58,3±1,76	61,3±1,56
N. nesegmentate	3,19±0,52	0,87±0,22	3,26±0,48	2,95±0,99
Eozinofili	3,33±0,54	2,53±0,43	2,39±0,5	2,1±0,27
Bazifili	0,11±0,06	0,33±0,13	0,13±0,07	0,05 ±0,05
Limfocite	29±1,6	34,8±2,01*	30±1,82	28,7±1,62
Monocite	3,963±0,423	3,067±0,397	5,957±0,726	5±0,649

* Indicatorii veridici statistic ($p<0,005$)

Tabelul 3.4. Indicatorii intoxicației, bolnavi TBO, caz nou (abs./%)

Indice	Valori N	Eșantionul TERI		Eșantionul de referință I	
		Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
Kalf-Kalif (M±m)	05±0,1	0,73±0,104 6/18,5	0,47±0,044* 0/0	0,72±0,079 6/26,1	0,78±0,085 5/25
Indicele imunoreactivității leucocitare	0,46±0,12	0,51±0,044 8/29,6	0,62±0,054* 0/0	0,50±0,041 6/26,1	0,46±0,032 3/15
Indicele de Adaptare	0,49±0,13	0,45±0,034 11/40,7	0,60±0,056* 0/0	0,49±0,043 7/30,4	0,44±0,032 3/15

* Indicatorii veridici statistic ($p<0,005$)

Tratamentul bolnavilor de TBO încadrați în studiu a fost efectuat conform PCN-123/55. Metoda limfotropă (eșantioanele TERI și Referință II) constă în administrarea amestecului Heparină 50-100 UT și Sol. Novocaină 0,5% 2,0 ml. (îmbunătățirea limfodrenului) subcutan în zona procesului mastoidian, paralel cu pavilionul urechii, urmat de un preparat antituberculos (Izoniazidă 10% 1,0-3,0ml, în funcție de vârstă și masa corporală) printr-același ac, cu seringă diferită, un curs de 10 - 15 proceduri, executate peste o zi. Metoda asigură o expoziție și concentrație constantă a PAT

și tot odată o minimalizare a acțiunii sistemice a tuberculostaticului și îmbunătățirea toleranței acestuia.

Pacienții din eșantionul TERI au tolerat mai bine tratamentul anti-TB (75,3%, $p < 0,005$), în comparație cu eșantionul de referință I (45,0%). Pacienții din eșantionul de referință II au demonstrat și ei o tendință de toleranță superioară (54,8%) celei din Referință I (tab.3.5.).

Tabelul 3.5. Toleranța tratamentului anti-TB(%)

Eșantion	Tolerat bine	alergie	Reacție toxică				Total (%)
			Sindr. cutanat	Sindrom abdominal	Hepatitis toxică	Neuro-intoxicație	
TERI/ 65	75,3*		16,9	3,1		1,5	24,7
R I/ 40	45,0*	2,5	30,0	15,0	2,5	2,5	52,5
R II/ 31	54,8	6,5	25,8	9,7		3,2	45,2

$P = 0,001296$, $p < 0,005$

4. EVALUAREA MULTIDIMENSIONALĂ A EFICACITĂȚII TRATAMENTULUI ANTITUBERCULOS LA BOLNAVII DE TBO

Demonstrează rezultatele tratamentului, comparându-se eficacitatea tratamentului în funcție de metoda de administrare. Pentru aceasta s-au evaluat simptomele și semnele clinice și gradul acuității vizuale (AV) la depistare și după încheierea tratamentului specific la pacienții prim depistați (eșantioanele TERI și Referință I) și la recidive în eșantionul Referință II.

Investigarea vaselor sanguine reține descoperă diferit grad de dereglări microcirculatorii la majoritatea pacienților din toate eșantioanele. Aceasta o demonstrează aspectul stazat al venelor și îngustarea arterelor și aspectul edematos al retinei, mai cu seamă în vecinătatea focarului patologic tuberculos, ce se datorează încetirii drenului limfatic, stazei lichidului tisular/limfei și suprasaturarea/supraîncărcarea țesuturilor cu produsele reziduale postinflamatorii, ce la rândul său accentuează hipoxia celulelor/țesuturilor adiacente. Schimbări analogice s-au detectat și la patologiiile polului anterior (desenul șters al irisului, vase vizibile, edemul irian), unde existența prelinfaticelor și capilarelor limfatice organospecifice au fost demonstrate electronomicroscopic.

Eficiența maximă a tratamentului anti-TB exprimată prin îmbunătățirea și restabilirea AV până la normă (AVOD- 84,6%, $P = 0,00018$, $p < 0,005$; AVOS- 80%, $P = 0,0005$, $p < 0,005$), numărul mai mic al complicațiilor postinflamatorii, reacțiilor adverse (TERI -24,7%, R I -52,5% ($p < 0,005$), R II -45,2%) s-a obținut la pacienții cu administrare limfotropă a preparatului antituberculos din eșantionul TERI (tab. 4.1, 4.2, 4.3).

Tabelul 4.1. Eficiența tratamentului la încheiere (%)

Eșantion	Eficiența tratamentului			
	simptomatică, fără creșterea AV	ameliorare cu creșterea AV	ameliorare pronunțată cu normalizarea AV	suprimarea inflamației, dar scăderea AV
TERI, n=85	3,1**	29,2	67,7**	-
R I, n=51	42,5*	47,5	5,0*	5,0
R II, n=40	22,6	38,7	35,5	3,2

* $P = 0,000136$, $p < 0,0001$, în lot $P^* = 0,0010$, $p < 0,005$

Tabelul 4.2. Structura comparativă AV finală (abs./%)

Eșantion	Ochi afectați	AV=Norma				AV<1,0
		AV=1,0	AV=1,5	AV=2,0	Total AV=N	
TERI, n=65	OD=46	29 (44,6%)	21(32,6%)	5 (7,7%)	55 (84,6%)*	10(15,4%)
	OS=39	28 (43,1%)	19 (29,2%)	5 (7,7%)	52 (80%)**	13(20,0%)
R I, n=40	OD=22	22 (55,0%)	1 (2,5%)	–	23 (57,5%)*	17(42,5%)
	OS=29	17 (42,5%)	2 (5,0%)	–	19 (47,5%)**	21(52,5%)

* P =0,005, p=0,05; ** P =0,0018, p<0,005

Tabelul 4.3. Valorile medii ale AV la ochii afectați de tuberculoză

Eșantion	AVmed. inițială, intervalul OD	AVmed. tratată intervalul OD	AVmed. inițială, intervalul OS	AVm. tratată, intervalul OS
TERI nOD=46/OS=39	0,45 (0 - 1,5)*	1,2 (0,1 - 2,0)*	0,38 (0,01- 1,0)*	1,07 (0 - 1,5)*
RI nOD=22/OS=29	0,58 (0,01 - 1,0)	0,82 (0,2 - 1,5)	0,40 (0 - 1,0)	0,55 (0-1,0)
RII nOD=20/OS=20	0,34 (0 - 0,9)	0,58 (0 - 1,0)	0,39 (0,08 - 1,0)**	0,78(0,1-,5)**

* P = 0,000051, p<0,0001 ** P =0,0037 ,p<0,005

Pacienții cu terapia limfotropă au demonstrat o tendință de creșterea a AV și la ochii congeneri, ce nu s-a obținut în eșantionul de referință I (tab.4.4.).

Tabelul 4.4. Valorile medii ale AV la ochii congeneri

Eșantion	AVm. inițială OD	AVm. tratată OD	AVm. inițială OS	AVm. tratată OS
TERI nOD=39/OS=46	1,06 (0,9 - 1,5)	1,33 (1,0 - 2,0)	1,1 (0 - 1,5)	1,3 (0 - 2,0)
RI nOD=29/OS=22	0,97 (0,7 - 1,0)	0,97 (0,7 - 1,0)	1,1 (0,6 - 2,0)	1,1 (0,6 - 2,0)
RII nOD=20/OS=20	0,99 (0,4 - 1,5)	1,1 (0,5 - 1,5)	0,95 (0,6 - 1,0)	1,0 (0,6 -1,0)

P =0,018, p>0,005

S-au analizat agravările și recidivările survenite la pacienții din diferite loturi și influența tratamentului endolinfatic asupra evoluției procesului inflamator ocular la pacienții cu recidivă din eșantionul de referință II. În eșantionul TERI s-a înregistrat agravarea procesului tuberculos ocular în 12 cazuri (18,5%). Eșantionul de referință I - în 28 cazuri (70,0%). Eșantionul de referință II – în 26 cazuri (83,9%).

Recidive a procesului ocular tuberculos în eșantionul TERI nu s-a înregistrat. În eșantionul de referință I au fost recidive în 4 cazuri (10,0%). Dintre care precoce – 3 cazuri (75,0% - 7,5%), tardive – 1 caz (25% - 2,5%). În eșantionul de referință II au fost înregistrate recidive în 12 cazuri (38,7%), precoce – 5 cazuri (16,1%), tardive – 9 cazuri (29,0%). În 10 cazuri (32,3%) a fost înregistrată câte o recidivare a procesului inflamator specific și în 2 cazuri, 2 bolnavi (6,5%) – câte 2

recidivări. ($\chi^2=30,46$, $p<0,005$). După aplicarea tratamentului limfotrop pacienților din eșantionul de referință II s-a obținut stabilizarea procesului TB ocular și sistarea recăderilor ulterioare, recuperarea AV restante.

S-au analizat localizările procesului TB ocular, care au generat recidivă (tab. 4.5.).

Tabelul 4.5. Recidivele în funcție de localizare/diagnoză (abs,%)

Eșantion/nR	Keratitis n=15	Kerato- uveită n=15	Uveită n=42	Corio- retinită n=37	Sclero- kerato-uveită n=9	Total abs/%
RI 1R, n=4	-	1	2	-	1	4/10%
RII 1R, n=10	-	6	2	2	-	10
RII 2R, n=2	1	1	-	-	-	2/38,7%
Total %	6,7%	53,3%**	11,9%*	5,4%	11,1%	

P în grup^s=0,001099, $p<0,005$; P*=0,001018, $p<0,005$

Cel mai mare procent de recidive veridic statistic dezvoltă bolnavii cu diagnoza kerato-uveită (două tunici oculare, cu implicarea uveiei anterioare).

De asemenea, s-a analizat rezultatul tratamentului în funcție de durata de la apariția primelor simptome și stabilirea diagnosticului/inițierea tratamentului și metoda de tratament aplicată (tab. 4.6.).

Tabelul 4.6. Evoluția pozitivă a AV restabilită la AV=Norma (%)

Interval debut/diagnoză	Restabilirea AV norma la ambii ochi după tratament		
	Eșantion TERI, n=65	Martor I, n=40	Martor II, n=31
0-3 luni	+ 26,2%*	+ 5,0%*	+ 12,9%
3-6 luni	+ 9,3%	+ 2,5%	
6-12 luni	+ 4,6%		
12-24 luni	+ 4,6%		+ 12,9%
24-36 luni	+ 6,2%		
36-48 luni	+ 1,5%		+ 3,2%
48-120 luni			
120<			

*P=0,00396, $p<0,005$

Creșterea statistic semnificativă a AV a fost înregistrată la un număr mai mare de bolnavi care au perioada de la debut la diagnosticare mai mică. Cu creșterea perioadei respective scade liniar numărul bolnavilor cu AV normală post-tratament. Numărul maximal de bolnavi cu rezultate optime s-a înregistrat în eșantionul TERI (26,2%), urmat de referință II (12,9%), apoi de referință I (5,0%), perioada debut - diagnostic 0-3 luni. În eșantionul TERI sunt de peste 2 ori mai mulți bolnavi cu AV=Norma decât în eșantionul de referință I, proporție ce se menține printre bolnavii cu perioada de la debut - diagnostic 0-4 ani.

S-a determinat eficacitatea tratamentului specific în funcție de localizarea procesului tuberculos. Cel mai bine au răspuns la tratamentul complex anti-TB pacienții din eșantion TERI, diagnosticați cu uveită cu diferență statistic veridică ($p<0,005$) și cei din eșantion de referință II cu aceeași localizare a TBO ($p<0,005$), precum și corioretinitele din eșantion TERI ($p<0,005$). Celelalte localizări ale procesului TB ocular au demonstrat o tendință de normalizare AV, fără a atinge diferență

statistic veridică. În eșantionul de referință II, în comparație cu eșantionul de referință I, s-a obținut AV=Norma în localizările/diagnozele uveită și kerato-uveită (tab.4.7.).

Tabelul 4.7. AV=Norma la încheierea tratamentului pe diagnoze (%)

Diagnosticul	AV \geq 1,0 la ambii ochi (AV=Norma)		
	Eșantion TERI	Referință I	Referință II
Keratită, n=15	6,1%	-	-
Kerato-uveită, n=26	7,7%	-	6,5%
Uveită, n=42	21,6%*	-	19,4%*
Corioretinită, n=37	12,3%*	2,5%	3,2%
Sclero-uveită, n=7	1,5%	-	-
Sclero-kerato-uveită, n=9	1,5%	5,0%	3,2%

P*=0,001052,24, *p<0,005; P**=0,004237, p<0,005

S-au evaluat rezultatele la distanță ale tratamentului tuberculozei oculare pe eșantioane. AV înregistrată la diferite etape pe tot parcursul monitorizării este statistic veridic mai mare (în unele cazuri dublu și chiar triplu) în eșantionul de studiu comparativ cu eșantionul de referință I și semnificativ mai mare în eșantionul de referință II comparativ cu referință I, demonstrând astfel supremația administrării limfotrope a PAT în tratamentul TBO. Rezultatele monitorizării pacienților cu TBO pe o perioadă de 10 ani sunt prezentate în tabelul 4.8.

Tabelul 4.8. AV medie la ochii afectați în eșantioane pe perioada de 10 ani

Perioada	AV medie M \pm SD/ES (media \pm devierea standard/eroare standard)			F	p	
	Ochi afectați	Eșantion TERI n OD=46/OS=39	Eșantion R I n OD=22/OS=27	Eșantion R II n OD=46/OS=39		
1 an	OD, monolateral	1,27 \pm 0,09/0,45	0,77 \pm 0,10/0,36	1,27 \pm 0,09/0,45	7,126	<0,0001
	OS, monolateral	0,99 \pm 0,12/0,54	0,99 \pm 0,12/ =0,54	0,99 \pm 0,12/0,54	5,473	<0,0001
	OD, bilateral	1,0 \pm 0,09/0,43	0,48 \pm 0,11/0,38	1,0 \pm 0,09/0,43	6,881	<0,0001
	OS, bilateral	1,00 \pm 07/0,34	0,63 \pm 0,12/0,41	1,0 \pm 0,07/0,34	4,418	<0,0001
3 ani	OD, mono	1,18 \pm 0,11/0,48	0,61 \pm 0,09/0,33	0,69 \pm 0,14/0,39	4,763	<0,0001
	OS, mono	0,94 \pm 0,14/0,56	0,45 \pm 0,10/0,41	0,61 \pm 0,09/0,35	5,846	<0,0001
	OD, bilateral	1,04 \pm 0,12/0,53	0,48 \pm 0,11/0,38	0,81 \pm 0,10/0,30	5,213	<0,0001
	OS, bilateral	1,00 \pm 13/0,48	0,63 \pm 0,12/0,41	0,77 \pm 0,12/0,36	3,712	<0,005
5 ani	OD, mono	1,24 \pm 0,18/0,59	0,58 \pm 0,10/0,30	0,53 \pm 0,14/0,42	3,951	<0,0001
	OS, mono	0,87 \pm 0,15/0,49	0,54 \pm 0,10/0,37	0,57 \pm 0,09/0,32	3,172	<0,0001
	OD, bilateral	0,95 \pm 0,17/0,60	0,29 \pm 0,19/0,42	0,87 \pm 0,08/0,24	3,531	<0,0001
	OS, bilateral	1,0 \pm 0,14/0,49	0,38 \pm 0,23/0,51	0,78 \pm 0,12/0,37	3,894	<0,005
10 ani	OD, mono	1,25 \pm 0,25/0,35	0,40 \pm 0,10/0,14	0,44 \pm 0,21/0,46	7,28	<0,0001
	OS, mono	0,85 \pm 0,05/0,07	0,54 \pm 0,12/0,34	0,59 \pm 0,10/0,35	3,767	=0,005
	OD, bilateral	0,92 \pm 0,23/0,57	0,29 \pm 0,19/0,42	0,96 \pm 0,04/0,08	2,21	<0,005
	OS, bilateral	0,93 \pm 0,17/0,41*	0,38 \pm 0,23/0,51*	0,88 \pm 0,11/0,28	1,91	<0,005

Rezultatele studiului confirmă influența benefică a metodei endolimfatice asupra statutului imun al organului afectat de proces tuberculos, ce s-a manifestat prin sistarea mai rapidă a simptomelor clinice inflamatorii (TERI media=17,83 zile vs Referință I media = 37,33 zile și Referință II media = 26,5 zile), prin reacții adverse mai reduse, printr-un grad mai elevat de recuperare al funcțiilor vizuale/AV într-un număr mai mare de localizări ale procesului specific intraocular, cu rezultate la distanță stabile și lipsa de recidive în eșantionul de studiu.

5. SINTEZA REZULTATELOR

Cercetarea realizată a demonstrat eficacitatea metodei endolimfatice regionale indirecte în tratamentul tuberculozei oculare. Cohorta de studiu este reprezentativă pentru țară, atât prin numărul de pacienți, segmentului de vârstă, localizările procesului tuberculos în toate tunicile oculare, cât și prin proveniența bolnavilor din diferite regiuni ale Republicii.

TBO este un proces inflamator agresiv al țesuturilor oculare cu sechele masive, persistente, cu impact major asupra funcțiilor vizuale [1- 7, 13, 18, 33, 36]. Diagnosticul TBO este laborios și dificil și prin metodologia sa de excludere a altor entități, și prin localizarea sa greu accesibilă pentru procedee diagnostice și tratament, și prin multitudinea de patternuri clinice, prin schimbările evolutive care modifică tabloul clinic contemporan, proprietatea de mimicrie și adaptabilitatea agentului patogen [3, 4, 14, 15, 16, 22, 23]. Rezultatele obținute demonstrează că simptomele bolii sunt similare la bolnavii din toate eșantioanele studiului și sunt lipsite de specificitate, ce amână diagnosticarea oportună, menționată de altfel de majoritatea specialiștilor [3, 6, 7, 18, 25]. Examenul oftalmologic al bolnavilor din studiu descoperă mai puține semne patognomice clasice pentru TBO descrise în literatură. Structura formelor clinice a suferit schimbări spre creșterea ponderii formelor nongranulomatoase ale polului anterior [23, 25, 34]. Predomină, neînsemnat, afecțiunea TB a polului posterior al globului ocular reflectată în majoritatea surselor de specialitate [1-6, 38]. Forme nongranulomatoase, ca și vasculitele hemoragice de la polul posterior se prezintă ca fenomen de “mască” a TBO și exemplifică schimbările evolutive de adaptare a MBT la tratamentul anti-TB. Ele la rândul său contribuie la întârzierea diagnosticului și la scăderea eficacității tratamentului [2, 5, 6, 30, 36]. IDR PM rămâne o etapă obligatorie în procesul de diagnosticare a inflamației tuberculoase oculare. Metodele molecular-genetice sunt necesare, dar nu o pot înlocui, fiind de preț doar în coroborare [16, 28, 30, 36]. Procesul de diagnosticare rămâne complex și laborios, necesită analiza oricărui semn de intoxicație cronică, focarului TB extraocular, anamnezei suspecte. Se bazează pe răspunsul inflamației intraoculare la provocarea cu PPD și răspunsul pozitiv la test terapie [6, 7, 22, 38].

În Republica Moldova TBO se întâlnește cu o ușoară predominare la bărbați, raportul bărbați/femei = 1,2/1, cu un diapazon vast de vârstă (7-77, media=30,77ani (SD±25,3)). Cel mai des TBO se manifestă în segmentul de vârstă 25 – 45 ani (36,8%). Cei mai mulți pacienți cu recidiva TBO sunt bărbați de 45 – 65+ ani, cu sursa cea mai frecventă din TB P în antecedente (54,8%). Recidivarea procesului tuberculos din TB oculară – în 26,7,0% cazuri (analizate toate recidivele pacienților de la depistare și până la înrolarea în studiu) și este analogică cu cea reflectată în literatura de specialitate (30%) [6, 7, 33, 37, 38]. Recidivarea procesului TBO la bolnavii din studiu pe timp de 10 ani de monitorizare în 11,8% cazuri, segmentul de vârstă 25-35 ani.

De regulă, bolnavul de TBO este un adult apt de muncă, fără deprinderi nocive, cu studii medii speciale, depistat prin „adresare”, des cu patologia sistemului hepatobiliar, provenind din mediu urban (55,1%), cu condiții de trai satisfăcătoare, neaparținând păturii social vulnerabile. Predomină pacienții din zona Centru și Nord ale Republicii. Mulți pacienți copii au fost depistați prin „control profilactic” în perioada apropiată post-revaccinării. Solicitarea intensă a organului vizual în perioada lui de creștere apare ca factor de risc în afectarea lui specifică. Pacienții cu TBO cel mai des nu pot identifica contact cu bolnav de tuberculoză, în cohorta noastră – în 8 cazuri (5,9%). Durata de la apariția primelor simptome oculare și până la stabilirea etiologiei TB a procesului inflamator s-a extins de la 2 săptămâni până la 10 ani. Circumstanțe de debut – inflamația intercurrentă și traumatismul accidental al organului văzului. Printre patternurile clinice predomină afecțiune monooculară, cu debutul lent, insidios cu durata de la debutul primelor simptome la diagnosticare mare (medie=2,44ani ±1,39), cu complicații la depistare: cataractă complicată, glaucom secundar, leucom cornean, cicatrice retiniană. În afecțiunea bilaterală vechimea procesului inflamator este diferită, evoluție asimetrică. Majoritatea pacienților determină ca simptom dominant scăderea AV și dureri oculare moderate, care se instalează lent sau subacut, se manifestă tardiv. Tablou clinic este scund-manifest, cu instalare neobservată, cu a evoluției intermitentă, ce explica adresarea întârziată și depistarea tardivă, cu dezvoltarea schimbărilor morfologice deseori ireversibile în ochiul afectat și eficiența joasă a tratamentului. Pentru optimizarea depistării precoce recomandăm formarea grupurilor de risc în sector și următoarele investigații: examinarea globului ocular în ansamblu; vizometria cu corectarea ametropiei; biomicroscopia; estimarea transparenței mediilor optice; oftalmoscopia fundului de ochi *în midriază*; perimetria; tonometrie; teste de laborator hematologice clasice și biochimice standarde; teste de laborator pentru elucidarea agentului patogen probabil, (ex.: probele reumatice, RW, IgG și IgM antivirali, antitoxoplasmoză); consultația reumatologului, infecționistului (dacă e cazul); angiografie, OCT, dacă e cazul; consultația ftiziopneumologului de sector pentru depistarea/excluderea TB pulmonare (De reținut - pentru estimarea reacției de focar din partea ochiului afectat *testarea cutanată cu tuberculină se va efectua obligatoriu la IFP*); consultația oftalmologului IFP și urmărirea algoritmului de diagnostic al TBO (fig. 5.1)

Printre patternurile clinice la pacienții din studiu sunt la egalitate afecțiunea monooculară granulomatoasă a polului posterior și uveita nongranulomatoasă. TB oculară a fost localizată în uveie – uveita TB (30,9%) și coroidă – corioretinita TB (27,2%), referitor la numărul de pacienți și respectiv uveita TB (29,55%), corioretinita TB (30,11%), referitor la numărul de ochi afectați. Cornea afectată în 11,0% – keratita TB. Dar în 30,9% cazuri în proces au fost implicate 2 și mai multe tunici oculare, dintre care obligatoriu cea vasculară. Semne de inflamație a uveiei au fost determinate în 90,56% cazuri. Acuzele pe care le prezintă pacienții cu afecțiune tuberculoasă oculară sunt lipsite de specificitate și au, în cele mai multe cazuri, un grad de exprimare mediu.

Studiu retrospectiv european analizează schemele de tratament a 137 de pacienți cu TBO tratați în șapte centre din Europa pe parcursul a 12 ani [6]. Cel mai frecvent diagnostic oftalmologic a fost uveita (61%). Cele mai frecvente simptome la prezentare au fost vedere: încețoșată (77%), pierderea vederii (68%), durerea (52%). Aceleași simptome au fost înregistrate și la pacienții din studiul nostru.

ALGORITM DE DIAGNOSTIC

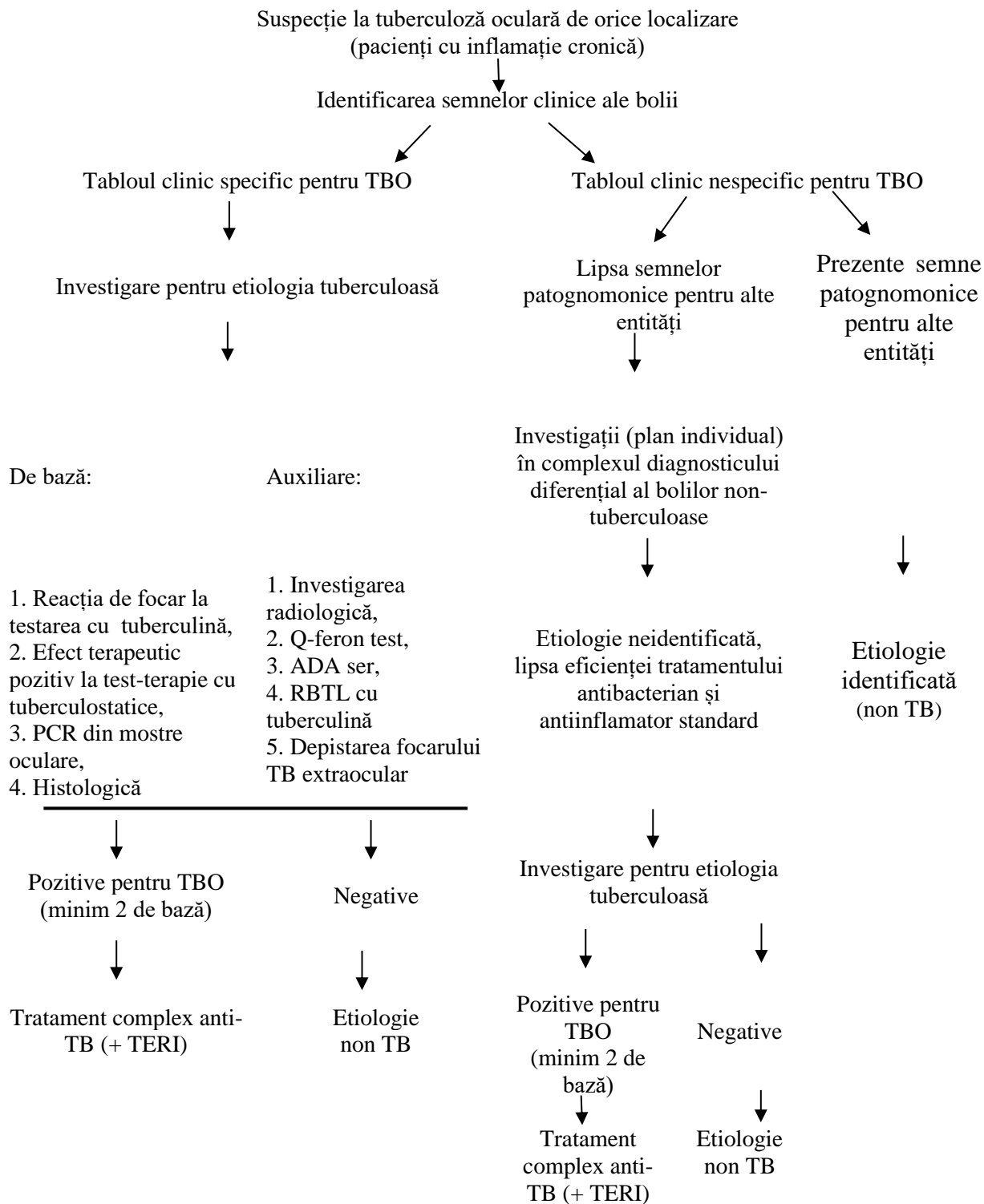


Fig. 5.1. Algoritm de diagnostic al TBO

Vârsta medie a pacienților din studiul european a fost de 34,7 ani (intervalul 7-81 ani), 51,8% bărbați. Majoritatea au fost tratați timp de 6 sau 12 luni, iar 52% au primit corticosteroizi sistemici. Acuitatea vizuală s-a îmbunătățit în urma tratamentului în 61% [6]. În publicații răsăritene 50,9% din 112 bolnavi (bărbați 37,5%, femei 62,5%) au fost diagnosticați cu corioretinită, 43,8% – cu uveită anterioară și 4,9% – cu panuveită. Incidența TBO mai înaltă în segmente de vârstă: 31– 40 (24,2%) și 51– 60 ani (24,2%) [37]. Confirmarea etiologiei tuberculoase a uveitei la copii și adolescenți s-a stabilit cu întârziere în 82% și 54% din cazuri, ceea ce a dus la răspândirea formelor tardive și complicațiilor [32, 35]. În studiul nostru 83,7% din copii au fost diagnosticați cu intoxicație tuberculoasă. La Ilcova O., 56 (77,8 %) din 72 copii diagnosticați cu intoxicație tuberculoasă [30].

Nuanțe clinice specifice pentru TBO depistate la pacienții din studiu: Congestia conjunctivei la majoritatea pacienților cu tuberculoză cu localizarea în polul anterior al organului vizual este de intensitate medie, cu aspect de stază, cianotică. Sclera în locul infiltratului are nuanță gri – aspidă. Sensibilitatea corneei păstrată. Epiteliu integru, cu excepția traumelor. Infiltratele tuberculoase pot fi de diferită formă și dimensiuni, dar totdeauna sunt stromale, în forma de nor iregular, difuză, sclerală. Precipitatele sunt mai des punctiforme de culoare alb-gri, fără aspectul „grăsos”, descris în literatura de specialitate. Schimbările specifice ale irisului: tubercul, defect posttubercul se întâlnesc rar. Predomină semne de dereglări microcirculatorii, edem, atrofie. Aderențele tuberculoase rămân specifice prin faptul că sunt foarte trainice. Odată formate, nu se reușește ruperea lor – un criteriu diagnostic important. Opacifierile din corpul vitros, mai cu seamă bridele au aceleași proprietăți ca și aderențele posterioare ale pupilei – sunt foarte trainice și au aspect dur. Vicii de refracție diagnosticate în toate loturile de studiu nu au carență cu inflamația specifică oculară. Fundoscopia papilei nervului optic denotă diferit grad de dereglări microcirculatorii cu stază interstițială și edem (cu excepția implicării directe în procesul specific). Focarul corioretinian tuberculos vechi are un aspect specific de cicatrice de culoare albă cu o bată pigmentată neagră. Culoarea pigmentului este cu atât mai întunecată, cu cât procesul este mai vechi. Bata este mai dezordonată și mai lată, dacă au avut loc progresări ale procesului specific de la polul posterior al ochiului. La exacerbarea procesului, la hotarul cicatricei apar focare noi, de obicei mai mici ca mărime, alb-gălbui la început, cu formarea batei pigmentare la finisarea inflamației. Localizarea favorită a focarului tuberculos corioretinian este paracentrală sau paramaculară și centrală. Asemenea focare au fost descoperite la pacienții cu afecțiunea polului posterior în toate loturile de studiu. În cazurile unui proces diseminat focarele sunt multiple, mai mărunte și răspândite pe o suprafață extinsă a coroidei. Investigarea vaselor sanguine retiniene descoperă diferit grad de dereglări microcirculatorii la majoritatea pacienților din toate loturile. Hemoragiile survin în cazul vasculitelor și pot fi ca exprimare de sine stătătoare a procesului specific sau se alătură unui proces grav, extins și sugerează o progresare (tab.5.1).

Metoda de bază în tratamentul TBO este administrarea preparatelor anti-TB conform schemelor și regimurilor standardizate conform Protocoalelor Clinice Naționale recomandate de OMS și a fost administrată tuturor bolnavilor. În eșantionul de studiu/TERI durata medie a tratamentului specific a constituit 6,0 luni. În eșantionul de referință I durata medie – 6,8 luni. În eșantionul de referință II – 8,1 luni. În publicațiile europene se practică aceleași scheme de tratament recomandate de OMS și efectul de la tratamentul specific se evoluează analogic cu studiul nostru, după sistarea inflamației oculare și îmbunătățirea AV ca reflectare a regresiei inflamației [4, 6, 7].

Tabelul 5.1. Principalele semne clinice suspecte pentru TBO

Corioretinita tuberculoasă	Leziuni polimorfe gălbui sau alb-cenușii, solitare sau multiple, proeminente, cu localizări diferite; predomină localizarea centrală și paracentrală, poate fi izolate sau confluențe, conglomerat. Focarul vechi are bată pigmentară, cu atât mai întunecată cu cât vechimea este mai mare. Cel mai adesea leziunea TB este unilaterală. Dacă este bilaterală, are vechime diferită.
Sclerita tuberculoasă	Îngroșarea și hiperemia pronunțată a unei zone separate a sclerei în apropierea limbului, cu aspect de stază; ulterior se formează un nodul cu nuanță stacojie, la sfârșit – pată sclerală gri-aspida
Keratită tuberculoasă interstițială	În straturile profunde și mijlocii ale corneei, există mai multe infiltrate separate de culoare gri-gălbui, care apoi fuzionează. Infiltratele nu acoperă întreaga cornee, ci secțiunile ale acesteia. Vascularizare profundă și superficială, arborescentă/coșuleț, nu pătrund în focar. Evoluție oscilatorie; de obicei leziune unilaterală. Urmare – opacifiere cu semne degenerative.
Keratită tuberculoasă sclerozantă	În straturile profunde dinspre limb spre centru se răspândește infiltrat gri în formă de flacără sau semilună. Vascularizare slab prezentă. Ulcerare nu există. Opacifiere densă, dură.
Keratită flictenulară	Blefarospasm, fotofobie severă și flictene repetate - mici vezicule cenușii, translucide în zona limbală, care se rezolvă după câteva zile, lăsând infiltrat în urma sa. Tendința de recidivare frecventă. Posibil opacifiere fină.
Iridociclita tuberculoasă	Dureri ciliare mai mult sau mai puțin pronunțate Injecție mixtă, precipitate mari „grăsoase” sub formă de triunghi în segmentul inferior al corneei, exudat fibrinos în camera anterioară și <i>formarea precoce</i> a sinechiilor stromale posterioare, foarte rezistente. Cel mai des leziunea este unilaterală.
Pars planita tuberculoasă	Simptomul principal este opacifierea vitrosului anterior din cauza exudației din pars plana a corpului ciliar. Pot exista câteva precipitate pe cornee. Poate apărea edem macular.
Panuveita tuberculoasă	Simptomele uveitei anterioare și posterioare în diferite combinații. Exudație severă în corpul vitros cu fibrozarea lui ulterioară, dezvoltarea precoce a cataractei complicate. Des secluzia, ocluzia pupilei.

Cu cât tratamentul este mai eficient, cu atât mai puține sechele și mai ridicată AV. În publicațiile răsăritene cura de bază este analogică celei recomandate de OMS, cu durata de la 9 până la 12 luni, cu 2-3 cure de chimioterapie locală (Izoniazidă 3 %, 0,3–0,5ml, fluorochinolone subconjunctival, p/bulbar sau prin electroforeză, № 30–40). Urmează apoi etapa sanatorială cu tratament anti-TB și tratament preventiv sezonier a câte 2 luni de 2 ori/an. Durata totală a tratamentului TBO în Rusia, de exemplu, este de min. 5 ani. În tratamentul recidivelor TBO obligatoriu includerea fluorochinolonei în cura de bază, între cure – instilarea unuia dintre fluorochinolone (Floxal, câte 1 picătură 8 ori/zi 7-14 zile) [33, 37]. Putem observa că doza PAT per

cură și durata ei este mai mare, decât cea recomandată de OMS, ce implicit înseamnă și reacții adverse mai accentuate, dar nu am găsit reflectarea acestui aspect. Lipsa reacției de focar din partea ochiului afectat la executarea IDR la finele tratamentului și dispariția semnelor inflamatorii în ochi sunt folosite drept criterii de proces tuberculos ocular tratat, tratament încheiat la pacienții din Republica Moldova. Specialiștii răsăriteni folosesc aceleași criterii de finisare a tratamentului, dar noțiunea de pacient TBO vindecat [38]. Iar în aprecierea succesului tratamentului noțiunea de vindecare clinică, în multe cazuri specificându-se că nu s-a luat în considerare evoluția AV [33, 37]. În studii europene, criteriile succesului sunt evoluția pozitivă clinică și orice îmbunătățire a AV. Sunt studii în care criteriu de eficacitate este lipsa recăderilor pe parcursul a șase luni de la inițierea tratamentului și se indică aproximativ 60% drept platou [6, 7]. În publicații din India rata tratamentului eficient 73,7%, considerând orice ameliorare a inflamației, fără aprecierea AV [18]. Pentru evoluarea eficacității tratamentului în studiul nostru am folosit atât criteriul de vindecare clinică, cât și gradul de îmbunătățire a AV, evidențiind revenirea AV la valorile normei. Supremația pe categoria AV=Norma la ambii ochi aparține bolnavilor din eșantionul TERI, normalizare obținându-se în toate localizările procesului TB ocular. Cel mai bine au răspuns la tratament în cazul folosirii metodei limfotrope: sclero-uveita tuberculoasă, sclero-kerato-uveită, kerato-uveită, keratita, uveită și corioretinită TB. Primează localizările anterioare, care la specialiștii răsăriteni produc dificultăți [33, 36, 37]. Rezultatele pe termen lung (până la 10 ani) în studiul nostru demonstrează menținerea funcțiilor vizuale constante, un număr mic de agravări și lipsa recidivelor la acești pacienți.

CONCLUZII GENERALE

1. Tuberculoza afectează orice strat al globului ocular. Specific pentru TBO, conform rezultatelor obținute, este afectarea combinată a mai multor straturi oculare: corio-retinita (27,2%), kerato-uveita și sclero-kerato-uveita (30,9%). Patomorfoza TBO se manifestă prin: fenomenul “întineririi” tuberculozei oculare în țară, creșterea statistic semnificativă a ponderii uveitei TB nongranulomatoase; diminuarea semnelor patognomice de precipitate lardacee, tuberculi irieni; micșorarea numărului de bolnavi TBO cu schimbări radiologice ale pulmonilor; dispariția keratitei flictenulare, scăderea eficacității tratamentului anti-TB.
2. Simptomele specifice TBO depistate la pacienții din studiu sunt: AV scăzută monoocular (74,8%), congestie cu nuanță cianotică (65,6%), dureri oculare de exprimare moderată (61,6%), sensibilitatea corneei și integritatea epiteliului cornean păstrate (96,03%), infiltrate stromale în cornee cu vascularizare profundă arborescentă (23,9%), sinechii posterioare dure și rezistente (20,4%), opacifierea și fibrozarea vitrosului (31,3%), focar atrofic corioretinian cu bată pigmentară neagră (36,8%) și localizare centrală (37,8%).
3. Aplicarea terapiei limfotrope în tratamentul complex al TBO, eșantion TERI, a permis optimizarea rezultatelor, exprimată prin: sistarea în termen mai mic statistic veridic a reacțiilor inflamatorii în țesuturile oculare (media=17,83 zile), reducerea reacțiilor adverse, lipsa cazurilor de recidive, restabilirea AV statistic semnificativă în toate formele clinice TBO, profilaxia dezabilității, integrarea socio-economică și reducerea impactului cauzat de TB pe pacient. Astfel s-a confirmat ipoteza teoretică de creștere a ratei de succes a tratamentului tuberculozei oculare.

4. În toate formele clinice TBO administrarea terapiei limfotrope a demonstrat o eficacitate statistic semnificativă în eşantion TERI, în cazul uveitelor cu diferență statistic veridică, urmat de eşantion de referință II, comparativ cu eşantion de referință I, în care au atins AV=Norma doar două forme clinice: corioretinita, sclero-kerato-uveită. Aplicarea terapiei limfotrope pacienților cu recidivă din eşantionul de referință II a asigurat sistarea recidivelor ulterioare și AV mai bună la un număr mai mare (AV=norma OD/OS câte 58,1%) comparativ cu pacienții, caz nou din eşantionul de referință I (AV=norma OD – 50,0%/OS – 42,5%).
5. Tratamentul complex anti-TB are o eficiență semnificativă statistic la bolnavii din toate eşantioanele care inițiază tratamentul până la 12 luni de la debutul bolii până la diagnostic, este superioară în eşantion TERI și include: 46,2% AV=Norma la ambii ochi, numărul mic de agravări (18,5%), lipsa recidivelor, acuitate vizuală stabilă pe perioada de 10 ani de monitorizare.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Pentru a îmbunătăți depistarea precoce a tuberculozei oculare sub supravegherea medicului oftalmolog de sector se recomandă:
 - crearea grupurilor cu risc sporit pentru dezvoltarea TBO, care vor include persoanele cu infecții oculare idiopatice, cu simptome sugestive pentru TBO, cu contact cu bolnavul de TB activă în anamneză, persoanele cu tuberculoză și tratament pentru TB în anamneză, cu traumatism ocular, cu ineficiența tratamentului antiinflamator-antibacterian nespecific, cu infecție HIV, diabet zaharat, persoanele cu tratament imunosupresiv, post transplant de organe, copii cu infecție TB.
 - efectuarea controlului profilactic persoanelor din aceste grupe cu oftalmoscopia cu pupila largă.
2. De investigat pacienții suspecți pentru TBO conform algoritmului elaborat.
3. Cu scop de creșterea a ratei de succes a TBO de inclus terapia limfotropă în tratamentul complex al TBO.

BIBLIOGRAFIE

1. AGRAWAL, R. et al. Global variations and challenges with tubercular uveitis in the collaborative ocular tuberculosis study. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(10):4162.
2. AGRAWAL, R. et al. Predictive factors for treatment failure in patients with presumed ocular tuberculosis in an area of low endemic prevalence. *Br J Ophthalmol*, 2016; 100:348–55.
3. ALLI, HD. et al. Tubercular uveitis in uveitis cases in a high TB and HIV setting: a prospective cohort study. *Transl Vis Sci Technol.* 2022;11(1):9.
4. ANG, M. Controversies in ocular tuberculosis. *Br J Ophthalmol*, 2017;101:6-9.
5. BASU, S. et al. Progressive ocular inflammation following anti-tubercular therapy for presumed ocular tuberculosis in a high-endemic setting. *Eye (Lond)*. 2013;27:657-662.

6. BOOKER, A., FLICK, H., **VELIXAR, E.** et al. Believe it when you see it; Ocular Tuberculosis requires prompt recognition and management. The European Experience. *J.Oph.Epid.*, 2015. Disponibil: <http://mc.manuscriptcentral.com/nope>
7. CIFUENTES-GONZÁLEZ, C. Colombian ocular infectious epidemiology study (COIES): presumed ocular tuberculosis incidence and sociodemographic characterization, 2015–2020. In: *Ophthalmic Epidemiology*, 30:4,414-423.
8. Diagnosticul precoce al tuberculozei extrarespiratorii. Recomandări metodice. Grup de autori sub conducerea Elașcu N. IMSP Institutul Ftiziopneumologie, 2002, 6 p.
9. FĚLDI, M. et al. Anatomical, histological and experimental data on fluid circulation of the eye. *Acta anat.* 53, 1963, pp. 335-345.
10. GHINDA, S. ș.a. Metoda determinării stării reactivității imunologice a organismului. Certificat de inovator nr 398, înregistrat la ICMP și C, 10.11.1996.
11. GHINDA, S. ș.a. Metoda determinării reacțiilor de adaptare a organismului după leucoformulă. Certificat de inovator nr 3, înregistrat la IMSP IFP, 20.11.1997.
12. GRÜNTZIG, Y. et al. Die Lymphdrainage von Cornea, Limbus und Conjunctiva. *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 1987, Vol 190, No 6. p. 491-495.
13. GUPTA, A. et al. Classification of intraocular tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm*, 2015, Apr;23(2):7-13.
14. GUPTA, V. Tuberculosis — a potential intraocular masquerade. *Surv Ophthalmol*, 2002 Sep-Oct;47(5):399-426.
15. HAMADE, IH., TABBARA, KF. Complications of presumed ocular tuberculosis. *Acta Ophthalmol.* 2010;88:905-909.
16. LORENÇ, V. et al. Indirect supportive evidence for diagnosis of tuberculosis uveitis: from the tuberculin skin test to the interferon gamma release assays. *Acta Ophthalmol.* 2013;91:99-107.
17. PLATONOVA, N. et al. Evidence for the interaction of fibroblast growth factor-2 with the lymphatic endothelial cell marker LYVE-1. *Blood.* 2013. Vol. 121, № 7. p. 1229-1237.
18. TAKKAR, B. et al. Patterns of uveitis in children at the apex institute for eye care in India: analysis and review of literature. *Int Ophthalmol.*, 2018 Oct;38(5):2061-2068.
19. Tuberculoza la adult. Protocol clinic național. PCN-123. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, Chișinău 2015, pp 58-59.
20. Tuberculoza la copil. Protocol clinic național. PCN-55. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, Chișinău 2017, p.126.
21. **VELIXAR, E.** Aspecte ale drenului limfatic ocular. In: *Afecțiuni oculare: abord multidisciplinar, tehnologii moderne de diagnostic și tratament, tendințe: Conferința anuală a Asociației Oftalmologilor din Moldova, cu participare internațională, 22-23 septembrie 2023, Chișinău, Republica Moldova: Culegere de rezumate. Chișinău, 2023. p. 36.*
22. **VELIXAR, E.** Ocular tuberculosis in republic of Moldova. Epidemiologic data. *13-lea Congres al Societății Oftalmologilor din jurul Mării Negre, 29-31 octombrie 2015. Chișinău. 2015. p. 52.*
23. WAKABAYASHI, T. et al. Changing patterns of intraocular inflammatory disease in Japan. *Ocul Immunol Inflamm*, 2003;11:277-286.

24. YÜCEL, Y., GUPTA, N. Lymphatic drainage from the eye: a new target for therapy. *Prog. Brain Res.* 2015; 220:185–198.
25. АДДЕЕВА, О.Н. Особенности патоморфоза туберкулезного поражения органа зрения на современном этапе. *Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области*, 2015, Т. 2. № 4. с. 3–5.
26. БГАТОВА, Н.П. и др. Лимфатический регион глаза. 2018. Disponibil:<https://www.niikel.ru>
27. БЕЛКИН, А.Д. К вопросу об участии лимфатической системы в начальных этапах туберкулезного воспаления. *Фундаментальные проблемы лимфологии и клеточной биологии: X междунар. конф.*, 3-4 октября 2011 года, Новосибирск, 2011. с.54-56.
28. ЕЛАШКУ, Н.И. Организация раннего выявления и лечения больных туберкулезом органа зрения при их централизованной диспансеризации. Диагностика, лечение и профилактика туберкулеза в условиях современного патоморфоза. *Сб. науч. тр. МНИИ профилактик. и клинич. медицины*. Кишинев, 1989, сс. 46-50.
29. ЕЛАШКУ, Н.И. и др. Амниоцен в комплексном лечении больных активным туберкулезом глаз. *Эпидемиология, диагностика, клиника и лечение туберкулеза и неспецифических заболеваний легких: II съезд фтизиатров и пульмонологов ССР Молдова*. Кишинев, 1991, сс. 180-182.
30. ИЛЬКОВА, О.П. Совершенствование помощи детям и подросткам с туберкулёзом глаз в Санкт-Петербурге - важная задача городского диспансера. *Офтальмологические Ведомости*, Том VII № 4, 2014, с.79-82.
31. КАЛЬФ-КАЛИФ, Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его клиническом значении. Сообщение первое. *Врачебное дело*, 1941; 1, с. 31-36.
32. КОЛЕСНИКОВ, А.П., КОНЕНКОВ, В.И. Региональная лимфотропная иммунокоррекция. *Фундаментальные проблемы лимфологии и клеточной биологии: X междунар. конф.*, 3-4 октября, 2011 года, Новосибирск. Новосибирск, 2011, сс.165-168.
33. ЛЯПИН, С.Л., УСТИНОВА, Е.И. Отдалённые результаты лечения больных туберкулёзом глаз. *Офтальмологические Ведомости*, Том VI № 2, 2013. с. 60-66.
34. МАМАТХУЖАЕВА, Г.Н. Патоморфоз туберкулёзных поражений глаз у детей. *Журнал Новый день в медицине*, 4 (32), 2020 с. 471-473. ISSN: 2181-712x
35. РАПИС, Е.Г., ЛЕВИН, Ю.М., КУРБАНОВ, Н.Х. Лимфатическая и дренажная система глаза. (*Обзор литературы*). Ашхабад, 1990, 38 с.
36. РУССКИХ, О.Е., НИКОЛЕНКО, Н.Ю. Туберкулез глаз: клиника, диагностика, лечение (обзор литературы). *The EYE ГЛАЗ*. 2021;23(2):41-45.
37. УСТИНОВА, Е. И., ЛЯПИН, С. Л. Сравнительная оценка эффективности химиотерапии туберкулёзных увеитов различной локализации. *Офтальмологические Ведомости* Том V № 1, 2012, с. 64-66.
38. УСТИНОВА, Е.И., АЛЕКСАНДРОВ, Р.Г. Критерии клинического излечения туберкулеза глаз. *Проблемы туберкулеза*. 2001, № 4. с. 27-29.

LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE LA TEMA TEZEI:

1. Articole în reviste științifice

- 1.2. în reviste din Registrul Național al revistelor de profil

- categoria B

1. **VELIXAR, E.** Metodă de tratament al tuberculozei oculare. În: *Intellectus*, 2011, nr. 3, pp. 67-71. ISSN 1810-7079.
2. **VELIXAR, E.** Tuberculoza oculară – certitudini și perspective. În: *Intellectus*, 2014, nr. 1, pp. 100-104. ISSN 1810-7079.
3. **VELIXAR, E.** Particularitățile clinice ale tuberculozei oculare. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2024, nr. 1(78), pp. 238-242. ISSN 1857-0011.

2. Articole în diferite reviste științifice

4. **VELIXAR, E.** Eficacitatea administrării limfotrope a tuberculostaticelor în funcție de localizare a procesului specific în globul ocular. În: *Curierul medical*, Nr. 6, 2004. pp. 19-21. ISSN: 2537-6373.
5. **VELIXAR, E.** Metode de diagnosticare în Tuberculoza oculară. În: *Arta medica*, Nr.6 (9), 2004, pp. 17-19. ISSN: 1810-1852.

3. Articole în culegeri științifice

- 3.1. culegeri de lucrări ale conferințelor internaționale

6. **VELIXAR, E.** Method of eye tuberculosis treatment. В: *Материали науково-практичної щорічної 9-ої конференції приуроченої до Дня науки «Сучасні проблеми епідеміології, гігієни та туберкульозу»*. Збірник матеріалів конференції, випуск 9 17.18 травня 2012 р. Львів. 2012, pp. 162-164.
7. ДЖУГОСТРАН В.Я., **ВЕЛИКСАР, Э.Н.** Эпидемиологические данные по главному туберкулезу в Республике Молдова. В: Сборник Тезисов к Международной конференции по интегрированному подходу к контролю за туберкулезом. 26-27 сентября 2016 года в Казахстане, Алматы, pp.26-28.

- 3.2. culegeri de lucrări ale conferințelor naționale

8. **VELIXAR, E., ELAȘCU, N.** Terapia endolimfatică regională indirectă în tratamentul complex al tuberculozei oculare și altor patologii la copii și adolescenți. În: *Symposia professorum. Seria medicină. ULIM*, 2000, pp. 51-53. ISBN 9975-920-23-3.
9. **VELIXAR, E.** Tratamentul limfotrop al tuberculozei oculare. În: *Actualități în etiologia, patogenia, profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice*. Chișinău, 2001, pp. 135-137.
10. **VELIXAR, E.** Prognosticul funcțional în tuberculoza oculară tratată limfotrop. În: *Conferința științifico-practică anuală Institutul de ftiziopneumologie. Actualități în etiologia, patogenia, profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice*. Chișinău, 2003, pp.173-177.
11. **VELIXAR, E.** et all Analiza recidivelor tuberculoase în anii 1993-2003. În: *Materialele conferinței a X a Ftiziopneumologilor din Republica Moldova*, Chișinău, 2004, pp.80-85.

12. **VELIXAR, E.**, CUȘNIR, V. Eficacitatea tratamentului limfotrop în diferite localizări ale procesului tuberculos ocular. În: *Actualități în etiologia, patogenia, profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice*. Chișinău, 2008, pp.147-150.

4. Materiale/ teze la forurile științifice

- 4.1. conferințe internaționale (peste hotare)

13. ЕЛАШКУ, Н. И., **ВЕЛИКСАР, Э. Н.** Отдаленные результаты регионарной эндолимфатической терапии в комплексном лечении активного туберкулеза органа зрения. В: *Актуальні проблеми фтизиатрії і пульмонології*. Одеса. 1999. с. 149-150.
14. **ВЕЛИКСАР, Э. Н.**, ЕЛАШКУ, Н. И. Регионарная лимфотропная терапия в лечении больных активным туберкулезом глаз. В: *Клиническая лимфология и эндоэкология. 2-я Российская конференция с международным участием, 11-12 октября 1999. с.137.*
15. **ВЕЛИКСАР, Э.** и др. Лимфотропная регионарная терапия больных с дистрофическим процессом глаз. In: *Endoecological medicine. Therapy, prophylaxis in conditions of the organism ecology crisis*. II international congress. Moscow – Halkidiki, 2002, p. 151.
16. **ВЕЛИКСАР, Э.** и др. Лимфотропная регионарная терапия больных с активным туберкулезом глаз. In: *Endoecological medicine. Therapy, prophylaxis in conditions of the organism ecology crisis*. II international congress. Moscow – Halkidiki, 2002, p. 152.
17. **ВЕЛИКСАР, Э. Н.**, ЕЛАШКУ, Н. И. Регионарная лимфотропная терапия больных активным туберкулезом глаз. В: *III Международный конгресс “Эндоэкологическая медицина” “Endoecological medicine” и “I Международная школа Эндоэкологической медицины”*, Республика Кипр, 21-28 октября 2007, с. 56-57.

- 4.2. conferințe internaționale în republică

18. **VELIXAR, E.** Intralymphatic regional therapy in the complex treatment of patient with ocular tuberculosis. In: *ARCHIVES of the Balkan Medical Union. The official journal of the Balcan Madical Union. Celsius Publshing House, volume 37, 2-supliment, June 2002. p. 29.*
19. ЕЛАШКУ, Н. И., **ВЕЛИКСАР, Э. Н.** Об эффективности регионарной лимфотропной терапии в комплексном лечении больных активным туберкулезом глаз. In: *ARCHIVES of the Balkan Medical Union. The official journal of the Balcan Madical Union. Celsius Publshing House, volume 37, 2-supliment, June 2002. p. 211.*
20. **ВЕЛИКСАР, Э.**, и др. Результаты применения лимфотропного введения противотуберкулезных препаратов при туберкулезных кератоувеитах. În: *Materialele conferinței științifico-practică internațională “Actualități în fiziopneumologie. Metode de Limfologie clinică și reabilitare endoecologică în pneumologie, fiziologie și terapie generală”*. Chișinău, 19-20 septembrie 2006, pp 76-77.
21. **ВЕЛИКСАР, Э.**, и др. Влияние лимфотропного введения тубпрепаратов на эволюцию глазного туберкулезного процесса. În: *Materialele conferinței științifico-practică internațională “Actualități în fiziopneumologie. Metode de Limfologie clinică și reabilitare endoecologică în pneumologie, fiziologie și terapie generală”*. Chișinău, 19-20 septembrie 2006, pp 77-78.

22. **VELIXAR, E.**, IASCKIN, V. Leucograma of patients with ocular tuberculosis who received tuberculosis treatment per os and lymphotropic. În: *Materialele Conferinței Internaționale INSPIR Iași-Chișinău, 14-16 octombrie, 2011. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2011, nr. 4(32), pp. 169-170. ISSN 1857-0011.
23. **VELIXAR, E.**, ELASCU N. Metodă de tratament al tuberculozei oculare. Brevet de invenție nr. 371. În: *Catalogul oficial al EIS „INFOINVENT-2011”*, p. 96.
24. **VELIXAR, E.** Ocular tuberculosis in republic of Moldova. Epidemiologic data. În: *13-lea Congres al Societății Oftalmologilor din jurul Mării Negre, 29-31 octombrie 2015*. Chișinău. 2015. p. 52.

- 4.3. conferințe cu participare internațională

25. **VELIXAR, E.**, ELAȘCU, N., CUȘNIR, V. Structura tuberculozei oculare și influența ei asupra eficacității tratamentului endolimfatic. În: *A VI-a Conferință a oftalmologilor din Republica Moldova cu participare internațională*, Chișinău, 7-9 noiembrie 2002, nr. 56.
26. **VELIXAR, E.** Metoda limfotropă – o cale de eficientizare a tratamentului tuberculozei oculare active. În: *Actualități în oftalmologie. Conferința a VIII-a științifico-practică a Oftalmologilor din Republica Moldova cu participare internațională, 23-25 septembrie 2010*. Chișinău, 2010, pp.78-79.
27. **VELIXAR, E.** Aspecte ale drenului limfatic ocular. În: *Afecțiuni oculare: abord multidisciplinar, tehnologii moderne de diagnostic și tratament, tendințe: Conferința anuală a Asociației Oftalmologilor din Moldova, cu participare internațională, 22-23 septembrie 2023*, Chișinău, Republica Moldova: Culegere de rezumate. Chișinău, 2023. p. 36.

- 4.4. conferințe naționale

28. **VELIXAR, E.**, Terapia endolimfatică regională indirectă a tuberculozei oculare. În: *Actualități în diagnosticul și tratamentul tuberculozei și bolilor pulmonare nespecifice*. Chișinău, 1999, p.111-112.
29. **VELIXAR, E.**, ELAȘCU, N. Recăderile procesului tuberculos ocular in funcție de aplicarea tratamentului limfotrop. În: *Al III-lea congres național de ftizio pneumologie din Republica Moldova*, Chișinău, 2005, pp. 292-293.
30. **VELIXAR, E.** et al Metode contemporane de investigare morfofuncțională a nervului optic și a retinei în cazurile dificile de diagnosticare. În: *“Actualități în oftalmologie”*. Conferința științifico-practică a oftalmologilor din municipiul Chișinău, 17-18 mai. Chișinău, 2013, p.14.

- 4.5 recomandări metodice

31. Diagnosticul precoce al tuberculozei extrarespiratorii. Recomandări metodice. Grup de autori sub conducerea Elașcu N. IMSP Institutul Ftizio pneumologie, 2002, 6 p.

5. Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții

1. **VELIXAR, E.** ELAȘCU, N. Metoda de tratament al tuberculozei oculare. Brevet de Invenție MD NR.371, Y, Cl. Int. Institutul Ftizio pneumologie “Chiril Draganiuc”. Nr. depozit s 2010 0195. A 61 K 31/727, BOPI nr. 5/2011. Data depozit 2010.11.22. In: *BOPI*. 2011, nr. 6, pp. 17-18.

ADNOTARE

Velixar Elvira

„Terapia endolimfatică regională indirectă în tuberculoza oculară”

Teză de doctor în științe medicale, Chișinău 2024.

Structura tezei: introducere, 5 capitole, concluzii generale, recomandări practice, bibliografie (252 titluri), 34 tabele, 2 figuri, 6 anexe, 134 pagini de text. La tema tezei au fost publicate 31 lucrări științifice, dintre care 8 articole monoautor, elaborarea recomandărilor metodice pentru diagnosticul precoce al tuberculozei extrarspiratorii – 1, brevet de invenție – 1.

Domeniul de cercetare: 321.07 – Ftiziopneumologie. **Cuvinte-cheie:** tuberculoza oculară, uveita tuberculoasă, terapia limfotropă, tratament antituberculos. **Scopul lucrării:** Optimizarea tratamentului tuberculozei oculare prin aplicarea metodei endolimfaticice regionale indirecte în vederea creșterii ratei de succes. **Obiectivele:** Elucidarea particularităților clinice și evolutive ale tuberculozei oculare; studierea eficacității metodei endolimfaticice regionale indirecte în tratamentul complex al tuberculozei oculare, caz nou și recidivă; analiza eficacității terapiei endolimfaticice regionale indirecte în funcție de forma clinică și durata de la debutul bolii; evaluarea rezultatelor la distanță ale tratamentului tuberculozei oculare; elaborarea recomandărilor practice pentru optimizarea tratamentului tuberculozei oculare. **Noutatea și originalitatea științifică:** Implementarea în premieră a metodei limfotrope de administrare a preparatelor antituberculoase ca o componentă a tratamentului complex al TBO a permis optimizarea și securizarea tratamentului, printr-o reabilitare amplă a funcțiilor vizuale și exacerbări mai rare. S-a demonstrat importanța funcționării optime a regiunii limfaticice a ochiului pentru evoluția favorabilă a procesului inflamator. În premieră s-au elucidat particularitățile patomorfozei clinice a tuberculozei oculare în Republica Moldova pe o perioadă de 20 ani. **Problema științifică soluționată:** A fost efectuată fundamentarea științifică și metodologică a unei metode terapeutice endolimfaticice/limfotrope noi, elucidată eficiența și siguranța acesteia în utilizarea în cadrul tratamentului complex pentru tuberculoza oculară. **Importanța teoretică:** Îmbogățirea cunoștințelor teoretice privind aplicarea metodei endolimfaticice regionale indirecte în tratamentul TBO și extinderea aplicării terapiei limfotrope pentru tratamentul diverselor infecții oculare. Confirmarea importanței funcționării optime a sistemului limfatic regional și elementelor limfaticice la nivel de organ pentru evoluția favorabilă a oricărui proces patologic ocular de diferită etiologie, inflamator sau trofic. **Valoarea aplicativă:** Rezultatele au permis optimizarea tratamentului complex al TBO prin creșterea eficacității și siguranței lui pentru pacienți, crearea grupurilor de risc și screening-ului în teritoriu; elaborarea a noi protocoale de tratament; suport metodologic medicilor ftiziopneumologi, oftalmologi; menținerea vigilenței în privința TBO; optimizarea procesului de depistare și diagnosticare. S-a perfecționat reabilitarea socio-medicală prin abordarea individualizată a tratamentului observat, de scurtă durată, cu eficacitate crescută cu incluziunea socială și reducerea impactului cauzat de TB pe pacient. Metoda este utilă pentru oftalmologi în tratarea proceselor inflamatorii, glaucomului, retinopatiei diabetice. **Implementarea rezultatelor:** în secțiile din cadrul IMSP IFP „Chiril Draganiuc” și IMSP Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie, în procesul didactic în cadrul disciplinei “Pneumologie și alergologie”, catedrelor “Oftalmologie”, “Oftalmologie și optometrie” ale IP USMF „Nicolae Testemițanu”.

АННОТАЦИЯ
Великсар Эльвиры
«Непрямая регионарная эндолимфатическая терапия в лечении туберкулеза глаз»
Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук,
Кишинэу, 2024.

Структура диссертации: введение, 5 глав, выводы, практические рекомендации, библиография (252 источников), 34 таблиц, 2 рисунка, 6 приложений, общий объём 134 страниц текста. По теме диссертации опубликовано 31 научных работ, в том числе 8 без соавторов, методические рекомендации по ранней диагностике внелегочного туберкулеза – 1, патент на изобретение – 1. Область исследования: 321.07 – Фтизиопульмонология. Ключевые слова: туберкулез глаз, туберкулезные увеиты, лимфотропная терапия, противотуберкулезное лечение. Цель исследования: Оптимизировать лечение туберкулеза глаз путем применения непрямого регионарного эндолимфатического метода с целью повышения его результативности. Задачи: выявление клинических и эволюционных особенностей туберкулеза глаз; изучение эффективности непрямой регионарной эндолимфатической терапии в комплексном лечении туберкулеза глаз, у впервые выявленных и больных с рецидивами глазного туберкулеза; анализ эффективности непрямой регионарной эндолимфатической терапии в зависимости от клинической формы (локализации) и длительности от дебюта заболевания; оценка отдаленных результатов лечения туберкулеза глаз; разработка практических рекомендаций по оптимизации лечения туберкулеза глаз. Научная новизна и оригинальность: Впервые внедрен метод лимфотропного введения противотуберкулезных препаратов в составе комплексного лечения туберкулеза глаз, что позволило оптимизировать результаты лечения, за счет более качественной реабилитации зрительных функций и снижения частоты обострений. Выяснено значение оптимального функционирования лимфатического региона глаза для благоприятного исхода заболевания. Впервые за последние 20 лет выявлены особенности клинического патоморфоза туберкулеза глаз в Республике Молдова. Решенная научная задача: Проведено научно методологическое обоснование нового эндолимфатического/ лимфотропного лечебного метода, выявлено его эффективность и безопасность при применении в комплексном лечении туберкулеза глаз. Теоретическая значимость: Обогащение теоретических знаний по применению непрямой регионарной эндолимфатической терапии в лечении туберкулеза глаз и расширение области применения лимфотропной методики для лечения различных глазных заболеваний. Практическая значимость: Полученные результаты позволили оптимизировать комплексное лечение туберкулеза глаз различной локализации за счет повышения его эффективности, стабильности и безопасности для пациентов; усовершенствовать социально-медицинскую реабилитацию благодаря индивидуальному подходу и снижению бремени туберкулеза на пациента с последующей социально-экономической интеграцией, создать группы риска и скрининг в территории; актуализировать протоколы лечения, обеспечить методическую поддержку фтизиатрам, офтальмологам в поддержание бдительности в отношении туберкулеза глаз, оптимизации процесса его выявления и диагностики. Метод полезен офтальмологам общей лечебной сети при лечении глаукомы, диабетической ретинопатии, макулярной дегенерации, различных воспалительных процессов. Внедрение результатов: в отделениях Института Фтизиопульмонологии «Кирилл Драганюк» и Муниципальной Клинической Больницы Фтизиопульмонологии, в учебном процессе по дисциплине «Пневмология и аллергология», кафедрах «Офтальмология», «Офтальмология и оптометрия» Государственного Университета Медицины и Фармакологии «Николае Тестемицану».

SUMMARY

Velixar Elvira

"Indirect regional endolymphatic therapy in ocular tuberculosis"

PhD thesis in medical sciences, Chisinau 2024.

Thesis structure: introduction, 5 chapters, general conclusions, practical recommendations, bibliography (252 titles), 34 charts, 2 illustrations, 6 annexes, 134 pages of text. Thirty-one scientific papers have been published on the thesis' topic, including eight single-author articles, methodical recommendations for the early diagnosis of extra-pulmonary tuberculosis – one, patent – one. **Keywords:** ocular tuberculosis, tuberculous uveitis, lymphotropic therapy, antituberculosis treatment. **Field of study:** 321.07 – Phthisiopulmonology. **Research purpose:** To optimize the treatment of ocular tuberculosis by applying the indirect regional endolymphatic method in order to increase the success rate. **Objectives:** Elucidate the ocular tuberculosis clinical and developmental features; study the indirect regional endolymphatic method efficacy in complex ocular tuberculosis treatment, in new cases and relapses; study the indirect regional endolymphatic method efficacy based on clinical form and date of disease onset; evaluate long-term results of ocular tuberculosis treatment; develop practical recommendations for optimizing ocular tuberculosis treatment. **Scientific novelty and originality:** First implementation of the lymphotropic method of administration of antituberculosis drugs as a component of OTB complex treatment has allowed optimizing and securing treatment through an extensive rehabilitation of visual functions and less frequent exacerbations. Importance of the functioning of the eyeball as an organ with its specific distinct lymphatic elements has been uncovered. Author has elucidated the peculiarities of the clinical pathomorphosis of ocular tuberculosis in Moldova for the first time in 20 years. **Scientific problem solved.** The research scientifically and methodologically substantiated a new endolymphatic/lymphotropic therapeutic method and elucidated its effectiveness and safety in the complex treatment of ocular tuberculosis. **The theoretical significance:** To enrich the theoretical knowledge on the application of indirect regional endolymphatic method in OTB treatment and to extend the application of lymphotropic therapy for treatment of various ocular infections. Indirectly confirms the existence of distinct lymphatic elements in the visual organ and the importance of optimal functioning of the lymphatic system at the intra-organ level for favorable evolution of any ocular pathological process of different etiology, inflammatory or trophic. **The applicative value:** Results have allowed optimizing the complex treatment of OTB by increasing its efficacy and safety for patients, creating risk groups and screen patients in the field; developing new treatment protocols; providing methodological support to phthisiopneumologists and ophthalmologists; maintain vigilance concerning OTB; optimize screening and diagnosis process. Additionally, the results improved socio-medical rehabilitation through an individualized approach to short duration observed treatment, which increased efficacy with social inclusion and reduced impact caused by TB on patients. The method is useful for ophthalmologists in treating glaucoma, diabetic retinopathy and various inflammatory processes. **Implementation of scientific results** in the departments of the Institute of Phthisiopneumology "Chiril Draganiuc" and Municipal Clinical Hospital of Phthisiopneumology, in the teaching process within the discipline "Pneumology and Allergology", the departments "Ophthalmology", "Ophthalmology and Optometry" of the Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy.

LISTA ABREVIERILOR

ADA	- adenzin defosfotaza
AV	- acuitatea vizuală
AVOD	- acuitatea vizuală a ochiului drept
AVOS	- acuitatea vizuală a ochiului stâng
BCG	- vaccinul cu bacilul Calmette-Guérin
DOTS	- Tratamentul direct observat pe termen scurt (Directly Observed Treatment Short Course)
HIV	- virusul imunodeficienței umane (Human Immunodeficiency Virus)
IDR PM	- reacția intradermală cu tuberculină (Proba Mantoux)
IFP	- Institutul de Ftziopneumologie “Chiril Draganiuc”
IOIS	- International Ocular Inflammation Society
MBT	- Mycobacterium tuberculosis (Koch)
MDR-TB	- tuberculoză multidrog rezistentă
OMS	- Organizația Mondială a Sănătății
OU	- ambii ochi
PAT	- preparate antituberculoase
PCN	- Protocolului Clinic Național-123/55 „Tuberculoza la adult”/ „Tuberculoza la copil”
PPD	- proteină purificată denaturată / tuberculină
RBTL	- reacția de transformare blastică a limfocitelor cu PPD
SIDA	- Sindromul Imunodeficienței Achiziționat
SUN	- Standardization of Uveitis Nomenclature
TB	- tuberculoza/tuberculoasă
TB EP	- tuberculoza extrapulmonară
TB P	- tuberculoza pulmonară
TBO	- tuberculoza oculară
TERI	- tratamentul endolinfatic regional indirect
UT	- unități tuberculinice
XDR-TB	- tuberculoză multidrog cu rezistență extinsă

VELIXAR ELVIRA

**TERAPIA ENDOLIMFATICĂ REGIONALĂ INDIRECTĂ ÎN TUBERCULOZA
OCULARĂ**

321.07 - FTIZIOPNEUMOLOGIE

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: 05.07.2024

Formatul hârtiei 60x84 1/16

Hârtie ofset. Tipar digital

Tiraj 60 ex.

Coli de tipar: 4

Comanda nr. 48

Tipografia Lexon-Prim
Str. Pan Halipa 6g, 13a