

**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

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:



Djuogostran Valeriu, doctor
habilitat în științe medicale,
profesor cercetător

Consultant științific:



Cușnir Valeriu, doctor
habilitat în științe medicale,
profesor universitar

Autor:



Velixar Elvira

CHIȘINĂU, 2024

© Velixar Elvira, Chişinău, 2024

CUPRINS

ADNOTARE	5
АННОТАЦИЯ	6
SUMMARY	7
LISTA TABELELOR	8
LISTA FIGURILOR	9
LISTA ABREVIERILOR	10
INTRODUCERE	12
1. PROVOCĂRILE ACTUALE ÎN MANAGEMENTUL TUBERCULOZEI OCULARE - O NOUĂ ABORDARE A TRATAMENTULUI	21
1.1. Aspecte generale ale tuberculozei oculare.....	21
1.2. Provocările în depistarea și tratamentul tuberculozei oculare.....	23
1.3. O abordare nouă a tratamentului tuberculozei oculare.....	30
1.3.1. Unele aspecte ale drenului limfatic ocular.....	33
1.4. Particularități evolutive (patomorfoza) ale tuberculozei oculare.....	37
1.5. Concluzii la capitolul 1.....	44
2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE	45
2.1. Caracteristica generală a cercetării.....	45
2.2. Metode de investigare.....	49
2.3. Analiza matematico-statistică.....	54
2.4. Concluzii la capitolul 2.....	54
3. PARTICULARITĂȚI CLINICE, PARACLINICE ȘI DE TRATAMENT ALE PACIENȚILOR CU TUBERCULOZĂ OCULARĂ	55
3.1. Caracteristica generală a pacienților incluși în studiu.....	55
3.2. Aspectele clinice ale bolnavilor de tuberculoză oculară.....	60
3.2.1. Modificările paraclinice la pacienții cu tuberculoză oculară activă.....	73
3.3. Particularități de tratament al tuberculozei oculare.....	76
3.4. Concluzii la capitolul 3.....	83
4. EVALUAREA MULTIDIMENSIONALĂ A EFICACITĂȚII TRATAMENTULUI ANTITUBERCULOS LA PACIENȚII CU TUBERCULOZĂ OCULARĂ	85
4.1. Eficacitatea metodei endolimfatice regionale indirecte în cadrul tratamentului complex la bolnavii cu tuberculoză oculară activă.....	85

4.2. Eficacitatea tratamentului limfotrop în diferite localizări ale procesului tuberculos ocular	94
4.3. Influența TERI asupra evoluției procesului patologic.....	102
4.3.1. Influența TERI asupra agravării procesului tuberculos ocular	102
4.3.2. Influența TERI asupra procesului de recidivare al tuberculozei oculare.....	105
4.4. Eficacitatea TERI în funcție de vechimea debutului.....	110
4.5. Monitorizarea pacienților vizând rezultatele post-tratament.....	118
4.6. Concluzii la capitolul 4.....	121
5. SINTEZA REZULTATELOR	124
CONCLUZII GENERALE	133
RECOMANDĂRI PRACTICE.....	134
BIBLIOGRAFIE.....	135
ANEXE.....	155
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII.....	162
CV-ul AUTORULUI.....	163

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 extrarapiratorii – 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 endolimfatice regionale indirecte în vederea creșterii ratei de succes. **Obiectivele:** Elucidarea particularităților clinice și evolutive ale tuberculozei oculare; studierea eficacității metodei endolimfatice regionale indirecte în tratamentul complex al tuberculozei oculare, caz nou și recidivă; analiza eficacității terapiei endolimfatice 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 limfatice 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 endolimfatice/limfotrope noi, elucidată eficiența și siguranța acestora în utilizarea în cadrul tratamentului complex pentru tuberculoza oculară. **Importanța teoretică:** Îmbogățirea cunoștințelor teoretice privind aplicarea metodei endolimfatice 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 limfatice 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 объем 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 непрямо регионарной эндолимфатической терапии в комплексном лечении туберкулеза глаз, у впервые выявленных и больных с рецидивами глазного туберкулеза; анализ эффективности непрямо 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 непрямо 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, 4 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 TABELELOR	Pag.
Tabelul 2.1. Distribuirea pe vârste și sex (abs./%).....	48
Tabelul 3.1. Afecțiuni asociate la bolnavii TBO	59
Tabelul 3.2. Evoluția formelor clinice ale TBO	60
Tabelul 3.3. Formula leucocitară a bolnavilor TBO, caz nou.....	80
Tabelul 3.4. Formula leucocitară a bolnavilor din Eșantionul de referință II (recidive)	80
Tabelul 3.5. Indicatorii intoxicației, bolnavi TBO, caz nou	80
Tabelul 3.6 Indicatorii intoxicației Eșantionul de referință II, TBO, recidive.	81
Tabelul 3.7 Toleranța tratamentului anti-TB	81
Tabelul 3.8 AV post-tratament anti-TB	82
Tabelul 4.1. Eficiența tratamentului la încheiere.....	92
Tabelul 4.2. Valorile comparative ale AV<N în eșantioane.....	92
Tabelul 4.3. Rata AV normale și AV relativ bună.....	93
Tabelul 4.4. Valorile medii ale AV la ochii afectați de tuberculoză.....	94
Tabelul 4.5. Valorile medii ale AV la ochii congeneri.....	94
Tabelul 4.6. Structura AV post tratament la bolnavii cu Keratită TB.....	96
Tabelul 4.7. Structura AV post tratament la bolnavii cu Uveită TB.....	97
Tabelul 4.8. Structura AV post tratament la bolnavii cu Kerato-uveită TB.....	98
Tabelul 4.9. Structura AV post tratament în Corioretinita tuberculoasă.....	99
Tabelul 4.10. Dinamica AV în Sclero-uveita tuberculoasă.....	100
Tabelul 4.11. Structura AV în funcție de diagnoză în eșantion TERI.....	101
Tabelul 4.12. Structura AV în funcție de diagnoză în eșantion de referință I.....	101
Tabelul 4.13. Structura AV în funcție de diagnoză în eșantion de referință II.....	101
Tabelul 4.14. AV=Norma la încheierea tratamentului pe diagnoze.....	101
Tabelul 4.15. Acuitatea vizuală medie și AV=Norma, eșantionul TERI.....	103
Tabelul 4.16 Acuitatea vizuală medie și AV=Norma, eșantionul Referință I.....	103
Tabelul 4.17. Acuitatea vizuală medie și AV=Norma, eșantionul Referință II.....	103
Tabelul 4.18. Normalizarea AV după agravări.....	104
Tabelul 4.19. Recidivele în funcție de diagnoză.....	105
Tabelul 4.20. Relația dintre AV inițială/finală și durata debut/diagnostic, lotul TERI ...	113
Tabelul 4.21. Relația dintre AV inițială/finală și durata debut/diagnostic în Eșantionul de referință I	114

Tabelul 4.22. Relația dintre AV inițială/finală și durata debut/diagnostic în eșantionul de referință II	115
Tabelul 4.23. Evoluția pozitivă a AV restabilită la AV=Norma	116
Tabelul 4.24. AV post tratament în funcție de perioada debut/diagnostic	117
Tabelul 4.25. AV medie ochii afectați pe eșantioane pe perioada studiului	121

LISTA FIGURILOR

Figura 2.1. Design-ul studiului	47
Figura 4.1. Evoluția AV=Norma, perioada 10 ani.....	120

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
CA	- camera anterioara
CD34	- marcheri endoteliali vasculari
CV	- corpul vitros
DOTS	- Tratatamentul direct observat pe termen scurt (Directly Observed Treatment Short Course)
EIS	- Expoziție Internațională Specializată de invenții, produse și tehnologii noi
ELISPOT	- Enzyme-Linked ImmunoSpot assay (test de sânge pentru monitorizarea răspunsurilor imune celulare (anticorpilor) în diagnosticul tuberculozei)
End TB	- strategia de combatere a tuberculozei pentru anii 2016-2035
FGF2	- factorilor de creștere vasculară
Gl	- glaucom
HBC	- țările cu povară mare a tuberculozei (High Burden Country)
HIV	- virusul imunodeficienței umane (Human Immunodeficiency Virus)
IDR PM	- reacția intradermală cu tuberculină (Proba Mantoux)
IFP	- Institutul de Ftiziopneumologie "Chiril Draganiuc"
IGRA	- Interferon-Gamma Release Assay (test de sânge utilizat în diagnosticarea infecției cu <i>M. tuberculosis</i> bazat pe determinarea interferonului eliberat de celulele albe la Contactul sângelui cu TB antigeni)
IGRA	- International Ocular Inflammation Society
ITB	- infecție tuberculoasă
LYVE-1	- markeri moleculari ai endoteliocitelor vasele limfatice
MBT	- Mycobacterium tuberculosis (Koch)
MDR-TB	- tuberculoză multidrog rezistentă
NO	- nervul optic
OD	- ochiul drept

OMS	- papila nervului optic
OS	- ochiul stâng
OU	- ambii ochi
PAT	- preparate antituberculoase
P.N.O.	- papila nervului optic
PCN	- Protocol Clinic Național
PCR	- reacția de polimerizare în lanț (Polymerization Chain Reaction)
PIO	- presiunea intraoculară
Podoplanin	- markeri moleculari ai endoteliocitelor vasele limfatice
PPD	- proteină purificată denaturată / tuberculină
Q-FERON	- test de sânge utilizat în diagnosticarea infecției cu Myc. tuberculosis (variație IGRA)
RBTL	- reacția de transformare blastică a limfocitelor cu PPD
Rp	- recidivă precoce
Rt	- recidivă tardivă
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 endolimfatic regional indirect
UA	- umoarea apoasă
UT	- unități tuberculnice
UTB	- uveita tuberculoasă
XDR-TB	- tuberculoză multidrog cu rezistență extinsă

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate

Tuberculoza (TB) este o boală infecțioasă și contagioasă veche, o boală multisistemică cu localizări și manifestări diverse. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a declarat TB o urgență globală. În Republica Moldova, tuberculoza rămâne una dintre problemele prioritare de sănătate publică, iar progresele privind prevenirea și tratarea tuberculozei au fost grav afectate de pandemia COVID-19. Astfel, în perioada martie – decembrie 2020, datele arată o reducere cu peste 38% a notificării cazurilor de tuberculoză în țara noastră [113]. Datorită pandemiei ponderea cazurilor nediatectate a crescut considerabil. Iar în cazul TB oculare situația a devenit critică, întrerupându-se accesul pacientului din teritoriu la specialist.

Documentele ce reglementează luptă cu pandemia TB sunt Strategia End TB pentru anii 2016-2035, lansată de OMS, unde se subliniază nevoia de finanțare a cercetării și dezvoltării tratamentelor tuberculozei, se indică direcția pentru regimuri mai sigure, mai scurte de tratament. În Republica Moldova, Programul de răspuns la tuberculoză pentru anii 2022-2025 se bazează pe principiile Strategiei End TB [113, 161]. Programul include șapte obiective prioritare. Studiul realizat se pliază pe majoritatea din sarcinile trasate în Programul național: abordarea individualizată a tratamentului observat, de scurtă durată, cu eficacitate crescută; asigurarea accesului la specialist, refacerea grupurilor de risc și screening-ului în teritoriu, asigurarea continuității serviciilor medicale; crearea unui răspuns eficient și durabil la tuberculoză prin eficientizarea tratamentului antituberculos; consolidarea capacității naționale de cercetare și inovare prin realizarea studiului științific aplicativ și obținerea brevetului de invenție fără cheltuieli suplimentare [113].

Tuberculoza oculară (TBO) este o manifestare particulară, locală a tuberculozei, una dintre formele sale extra pulmonară (TB EP) și prezintă o patologie severă a organului vizual [1, 3, 5, 28, 72, 155, 174, 185, 204]. Pacienții cu TBO nu prezintă pericol epidemiologic și decad din vizorul îngrijorării globale. În domeniul respectiv sunt cumulate mai multe probleme. Analiza comparativă a publicațiilor din ultimii 5 – 10 ani descoperă un nivel constant de preocupare pentru eficientizarea managementul infecției tuberculoase cu localizare intraoculară [7-9, 15, 17, 24, 29, 38, 95, 98, 162, 181, 219].

Diagnosticul etiologiei tuberculoase a unui proces ocular rămâne o problemă complexă, ce ține de domeniul oftalmologiei și ftiziatriei. Diagnosticul și managementul uveitei tuberculoase (UT) rămân a fi o enigmă pentru majoritatea clinicienilor [3, 17, 19, 21, 51, 110]. Există o mare varietate de abordări de diagnostic și tratament [1, 8, 21, 26, 27, 80, 85, 94, 95, 96, 229, 247]. Cultura sau histopatologia rămân a fi standardul de aur, dar au limitări datorită dificultății obținerii

eșantioanelor din țesut ocular. PCR este o tehnică bine stabilită, dar utilitatea acesteia rămâne limitată în TBO [20, 21, 108, 131]. Amânarea diagnosticului scade eficacitatea tratamentului tuberculozei oculare și duce la pierderi considerabile ale vederii [2, 5, 9, 24, 28, 29, 98, 116, 127].

Tratamentul afecțiunilor tuberculoase intraoculare nu produce întotdeauna efectul dorit, drept consecință se dezvoltă complicații ce duc la pierderi substanțiale ale funcțiilor vizuale și la invaliditate [29, 41, 130, 224, 248]. Rata joasă a succesului tratamentului specific a fost raportată pe parcursul ultimilor 7-10 ani în literatura de specialitate [5, 38, 229].

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 [72, 84, 90, 98, 204]. În structura morbidității formelor TB EP, leziunile oculare ocupă locul 3-4 (după tuberculoza urogenitală, osteoarticulară, ganglionară și a pielii) [14, 43, 174, 185, 197, 252]. Dintre formele clinice de tuberculoză extrapulmonară TBO atinge 13,0%. Rata recidivării după vindecarea clinică ajunge la 19-30% [145, 219, 234, 248]. Ponderea UT printre pacienții cu uveite în diferite surse este 1,4 – 20,8%, (35% – printre uveitele endogene) și depinde de zona TB endemică sau non-endemică, cu diferite patternuri clinice [1, 14, 43, 139, 165, 214]. Marja mare sugerează o hipodiagnosticare [44, 82, 85, 134, 214, 222, 229, 236]. Scădere ponderii TBO în structura TB EP demonstrează insuficiența depistării [200, 222, 229, 236]. Crește morbiditatea prin TBO la copii și adolescenți, începând cu anii 90 din secol XX [129, 133, 183, 188, 191, 208].

Utilizarea vastă a corticosteroizilor și imunosupresorilor a făcut recunoașterea și tratamentul tuberculozei oculare dificile și nesatisfăcătoare, știrbind din specificitatea tabloului clinic. Perioada de la momentul infectării până la apariția semnelor clinice manifeste poate să se extindă până la 25 – 30 ani, punând în dificultate diagnosticul [15, 70, 75, 82, 204, 244].

Diagnosticul diferențial trebuie să ia în considerare etiologii de toxoplasmoză, herpetică, sifilis, lepră, bruceloză, fungidă, mycobacterium nontuberculous, sarcoidoză, precum și oftalmia simpatică, boala Eales, Vogt Koyanagi Harada, sindromul apex orbital și mimarea tumorilor nervului optic [10, 51, 52, 60, 147, 229, 237, 239, 241]. Acuzele și simptomele sunt asemănătoare [51, 57, 97, 129, 133, 147]. UT poate fi manifestarea unui proces TB prezent în uveie sau reprezintă o reacție de hipersensibilitate în cadrul evoluției TB cu localizare extraoculară [68, 82, 117, 123, 132, 142, 229, 237]. Complicațiile UT, ce pun în pericol vederea, sunt multiple: glaucomul secundar, atrofia nervului optic, cataracta complicată, leucom cornean, cicatricea corioretiniană, distrofia și detașarea retiniană. [2, 9, 29, 67, 72, 88, 90, 196, 209].

Nu există linii directe naționale pentru diagnosticarea și tratamentul tuberculozei oculare [3, 38, 46, 95, 105, 162]. În literatura de specialitate există rapoarte contradictorii cu privire

la utilizarea monoterapiei sau terapiei medicamentoase multiple, precum și contradicții referitoare la durata tratamentului cu preparate anti-tuberculoase (PAT): de la 6 până la 18 luni [7, 15, 19, 28, 88, 96, 132]. Varietatea de abordări terapeutice impresionează și evidențiază amploarea problemei. Multiplele încercări ale specialiștilor în oftalmo-ftiziatrie de a asigura o eficientizare a rezultatelor post tratament la pacienții cu TBO se manifestă pe parcursul mai multor decenii.

Metoda de bază în tratamentul TBO este administrarea PAT conform schemelor și regimurilor convenționale folosite în ftiziatrie [8, 99, 116, 138, 140, 141]. Tratamentul poate fi general (etiologic, simptomatic, patogenetic) și local (etiologic, simptomatic). Tratamentul anti-TB al TBO trebuie să fie îndelungat, continuu și combinat [7, 15, 29, 55, 105, 237, 244]. Primele 2-3 luni se indică 3-4 chimiopreparate (HRZ/HRZE/S), apoi 4-5 luni se administrează 2-3 (HR/HRE) [8, 138, 140, 141]. Tratamentul continuă până la resorbția semnelor inflamației din țesuturile oculare. Unii autori recomandă schimbarea tuberculostaticeilor la fiecare 2-3 luni pentru evitarea chimiorezistenței, chiar dacă se obține un efect terapeutic bun, argumentând prin imposibilitatea verificării sensibilității în TBO [219, 234, 235]. Sunt autori care recomandă după finalizarea curei de bază efectuat timp de 10-12 luni (etapa staționar, sanatoriu, dispensar), să se efectueze tratamentul anti-recidivant de 2 luni de 2 ori pe an (primăvara-toamna) cu 1-2 tuberculostatice pe parcursul a 2 ani [234, 235]. PAT se administrează și local în ochiul bolnav sub formă de colir, unguent, injecții sub conjunctivale, para/retro bulbare, prin electroforeză (băiță, endonazal), prin intermediul ultrasunetului [194, 198, 219, 229, 237]. Scopul constă în crearea unei concentrații adecvate în țesuturile afectate și sporirea efectului terapeutic. Tratamentul desensibilizant se consideră indispensabil tratamentului antibacterian. Acesta permite normalizarea reactivității imunologice a organismului și micșorarea edemului și inflamației țesuturilor [198, 204, 229, 237]. Tratamentul patogenetic se argumentează prin lipsa efectului scontat a reabilitării funcțiilor vizuale doar la administrarea PAT [5, 80, 143, 146, 219, 234, 248]. Tratamente nespecifice recomandate: oxigenoterapia, enzimoterapia, autohemoterapia, terapia tisulară, terapia cu antioxidanți [180, 182, 192, 194, 240]. Specialiștii recomandă utilizarea terapiei cu tuberculină pacienților cu reacție de focar cu efect de tratament, constatată după efectuarea testului tuberculinic cutanat (IDR) și răspuns slab la terapia antibacteriană [195, 198, 237]. Cu scop de revigorare al statutului imun și forțelor reparatorii ale organismului unii autori recomandă administrare de amniocen [202]. Sunt autori care promovează un regim de tratament climateric pentru bolnavii de TBO [207, 234, 235]. Tratamentul simptomatic include midriaticele, mioticele, vitaminele, corticosteroizii. Tratamentul hormonal, utilizat pe larg în oftalmologie pentru efectul antiinflamator, imunomodulator și antialergic, în TBO stârnește controverse [53, 96, 110, 162]. Vitaminoterapia contribuie la asimilarea optimă a chimiopreparatelor și diminuarea reacțiilor

adverse [41, 157, 204, 229, 235]. Tratamentul chirurgical se folosește pentru rezolvarea complicațiilor uveitelor tuberculoase cum ar fi cataracta, glaucomul. Intervenția urmează după cel puțin 1-1,5 lună de tratament anti-TB. Tratamentul laser combate complicațiile gen detașarea de retină, edem macular, neovascularizarea membranei pre-retiniene, glaucom secundar [189, 196, 209, 229].

Metodele de tratament enumerate mai sus, fiecare indicată cu un scop bine determinat, au un anumit grad de eficacitate și influențează o anumită latură a procesului patologic. În multe cazuri ele nu asigură rezultatul scontat în ce privește reabilitarea funcțiilor organului lezat [2, 9, 29, 127, 130]. Rata vindecării clinice 60%, a recidivelor 55% [2, 5, 38, 219, 127, 248]. Rata ameliorării AV post tratament a pacienților TBO, depistați în perioade 2002 – 2013 și tratați conform regimurilor standarde DOTS, în Europa - 61%, în RM – 63,6%, în subgrupul cu administrare limfotropă în RM – 81,8% [38, 158]. Sunt publicații cu date contradictorii în evaluarea comparativă a eficacității tratamentului specific în diferite forme clinice [6, 9, 143, 146, 219, 235].

Eficientizarea tratamentului TBO este o necesitate stringentă, determină actualitatea și relevanța studiului. Studiul științific se încadrează în direcția indicată de OMS pentru regimuri mai sigure, cu un răspuns eficient și durabil la TB. Creșterea eficacității tratamentului TBO, aderenței și complianței pacienților poate fi asigurat prin aplicarea terapiei limfotrope. Metoda limfotropă se deosebește ca concept, deoarece influențează nu doar procesul patologic. În fiecare organ viu prin definiție are loc transportul interstițial umoral, care prezintă temelia transportului limfatic și temelia sistemului limfatic ca sistem funcțional. Transportul limfatic/ limfodrenul este caracteristic oricărui organ viu, cu sau fără prezența vaselor limfatice. Optimizarea funcționării sistemului limfatic, indicatorilor lui reologici, biochimici și imuni activează dezintoxicarea intercelulară (mediul de activitate a celulei) și favorizează efectele terapeutice ale diferitor preparate medicale. Controlul debitului limfei în zona limitrofă organului afectat, asigură o eliminare intensă ale produselor rezultate în procesul inflamator al țesuturilor globului ocular. Sistează rapid hipoxia și determină regenerarea țesuturilor antrenate în procesul patologic. Se reduce substanțial zona schimbărilor morfologice ireversibile la administrarea precoce a tratamentului limfotrop. Drept consecință – reabilitarea în diapazon mult mai larg a funcțiilor vizuale [149, 150 -153, 201, 203]. Ideea respectivă se bazează pe principiile limfologiei clinice de reglare a homeostazei tisulare, a funcțiilor sistemului limfatic și reabilitării la nivel de celulă-spațiu intracelular [25, 47-49, 213, 215, 217]. În premieră s-a propus eficientizarea tratamentului specific al tuberculozei oculare prin optimizarea limfodrenului ochiului.

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 metoda endolimfatică regională indirectă de administrare ale preparatelor anti-TB în tratamentul complex al TBO.
- se va elabora un algoritm de depistare și diagnosticare al 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 exacerbări 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 acestora 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 fiziopneumologie 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 fiziopneumologilor 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 fiziopneumologi, 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 în 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 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. (Anexa 5, Anexa 6).

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 (Moscova, 2011);
- Expoziția Internațională Specializată de invenții, produse și tehnologii noi (Chișinău, 2011);
- A IX-ua Conferința internațională pe tuberculoză (Lvov, 2012);
- Al VIII-lea Congres al societății Euro-Asiatice de Respirologie (Bișchec, 2013);
- Al XIII-lea Congres al oftalmologilor Mării Negre (Chișinău, 2015);
- Conferința Asociației Oftalmologilor din Moldova cu participare internațională (Chișinău, 2023).

Publicații:

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 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 Introducere este elucidată situația existentă în domeniul de studiu și argumentată actualitatea temei de cercetate. Sunt formulate scopul și obiectivele studiului, noutatea științifică, importanța teoretică și semnificația practică.

Capitolul 1 conține o sinteză a rezultatelor expuse în literatura de specialitate privind problemele existente la diferite etape de management al afecțiunilor tuberculoase oculare:

depistare și diagnosticare, prezentările clinice și momente de patomorfoză, tratament și dispensarizare, cât și particularitățile acestora în R. Moldova. Este argumentată necesitatea evaluării complexe a procesului de diagnosticare, având în vedere particularitățile menționate, 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 – administrare regională limfotropă, care permite creșterea eliminării agentului patogen, micșorarea leziunilor tisulare, potențarea efectului anti-TB.

În **Capitolul 2** sunt descrise design-ul studiului, metodele de investigare, caracteristica generală a pacienților incluși în studiu și metodele statistice de prelucrare aplicate.

În studiu au fost incluși 136 pacienți cu TBO, repartizați în trei eșantioane: eșantion de studiu - TERI a fost constituit din 65 pacienți, caz nou, cărora li s-a administrat PAT limfotrop; eșantion de Referință I - 40 pacienți, caz nou, tratați conform schemelor convenționale, regimurilor standardizate conform categoriei bolnavilor, existente valabile, cu preparate antituberculoase administrate tradițional conform ghidurilor [138, 140, 141]. Eșantion de Referință II - 31 pacienți cu recidivă TBO, cărora li s-a administrat terapia endolimfatică la exacerbarea procesului inflamator specific, cu scopul studierii influenței acesteia asupra recidivelor procesului tuberculos ocular. 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). Toți pacienții din toate eșantioanele au fost examinați după un plan unic conform Protocolului Clinic Național [140, 141]. Toate rezultatele investigațiilor au fost incluse în ancheta individuală, care a constat din următoarele compartimente: socio-demografic, epidemiologic, clinic și paraclinic.

În **Capitolul 3** sunt descrise caracteristicile clinice și paraclinice ale pacienților pe eșantioane. Simptomele și semnele clinice, gradul de deficiență a acuității vizuale (AV) la depistare erau similare la pacienții din eșantionul TERI (AV medie OD/OS= 0,45/0,38) și de referință I (AV medie OD/OS =0,58/0,40), $p > 0,005$, și mai pronunțate la cei din eșantionul referință II (AV medie 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.

Capitolul 4 demonstrează rezultatele tratamentului, comparându-se eficacitatea tratamentului în funcție de metoda de administrare a PAT. 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. S-au analizat exacerbările (agravările, recidivările) survenite la pacienții din diferite loturi și influența tratamentului endolinfatic asupra evoluției procesului inflamator ocular la pacienții din eșantionul de referință II, care au fost incluși în studiu la recăderi. 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. S-a determinat eficacitatea tratamentului specific în funcție de localizarea procesului tuberculos și rezultatele acestuia pe termen lung, până la 10 ani. Rezultatele studiului confirmă influența benefică a metodei endolimfatică de tratament asupra statutului imun al organului afectat de proces tuberculos, ce s-a manifestat prin sistarea mai rapidă a simptomelor clinice, prin reacții adverse mai reduse, printr-un grad mai elevat de recuperare al funcțiilor vizuale/AV și printr-un număr mult mai mic de recăderi în eșantionul de studiu, urmat de cel auxiliar în comparație cu eșantionul de referință I. Rezultatele pe termen lung confirmă supremația AV în eșantionul de studiu/ TERI.

Capitolul 5 de sinteză a rezultatelor proprii include interpretările comparative ale rezultatelor obținute și celor ale altor cercetători.

Concluzii generale și Recomandări practice oferă o viziune de ansamblu asupra rezultatelor principale ale lucrării și expune recomandări concrete, orientate spre optimizarea depistării, diagnosticării și tratamentului complex al tuberculozei oculare.

BIBLIOGRAFIA include 252 de surse citate în teză. Compartimentul **ANEXE** conține analiza cazurilor recidive, principalele semne clinice suspecte pentru TBO, tactica recomandată la suspectarea TBO și algoritm de diagnostic al TBO, copiile brevetului de invenție și certificatelor pentru medalia de argint și bronz de la Expoziția Internațională Specializată de invenții, produse și tehnologii noi, „Infoinvent - 2011”.

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

1.1. Aspecte generale ale tuberculozei oculare

În Republica Moldova, tuberculoza rămâne una dintre problemele prioritare de sănătate publică. A fost consemnat la nivel guvernamental impactul grav al pandemiei COVID-19 asupra managementului tuberculozei (TB), cu reducerea substanțială a cazurilor notificate în țara noastră [113]. Pandemia a contribuit la creșterea considerabilă a cazurilor nediagnosticate atât în TB pulmonară (TB P), cât și cea extrapulmonară (TB EP). Iar în cazul tuberculozei oculare (TBO) situația a devenit critică, lezând accesul pacientului din teritoriu la specialist. Controlul TB trebuie conceput și realizat pe principii de echitate, a dreptului omului la sănătate și protecție socială. Pacienții cu TBO nu prezintă pericol epidemiologic și decad din vizorul îngrijorării globale. Domeniul managementului TBO ridică multe probleme și cere soluții de eficientizare.

Tuberculoza oculară prezintă o patologie gravă a organului vizual, care provoacă pierderi substanțiale ale funcțiilor vizuale și des invalidează pacienții [10, 13, 14, 15, 17, 28, 110, 229]. Termenul de TBO cuprinde orice infecție cauzată de *Mycobacterium Tuberculosis*, sau de una din cele trei specii înrudite (specia *Bovis*, *Africanum*, și *Microti*), în interiorul globului ocular, pe suprafața lui, sau în structurile adiacente. În literatura de specialitate regăsim termenii de TBO primară și secundară [117, 121, 163, 174,]. Definiția de TBO primară variază la diferiți autori: unii o descriu ca afecțiune oculară, în lipsa implicării sistemice, alții - pentru a descrie boala în care ochiul este poarta inițială de pătrundere a *Mycobacteriei* (MBT) în organismul uman. TBO secundară este definită ca implicarea oculară rezultată din răspândirea hematogenă de la un focar primar distanțat, sau de invazia directă din zonele adiacente, cum ar fi sinusurile și cavitatea craniană.

Cea mai răspândită formă clinică a TBO este uveita (UTB). Uveita prezintă inflamația a unei sau mai multor părți ale tractului uveal - iris, corpul ciliar și coroida. Adesea în procesul inflamator specific sunt implicate retina, lichidul din camera anterioară și vitrosul. Conform clasificării internaționale (The International Ocular Inflammation Society – IOIS și The Standardization of Uveitis Nomenclature – SUN) uveita este clasificată anatomic ca: uveita anterioară, include irita (inflamație în camera anterioară (CA)) și iridociclita (inflamație în CA și vitrosul anterior); uveita intermediară, localizată în cavitatea vitrosă și/sau pars plana (parte a corpului ciliar care se extinde posterior dincolo de joncțiunea irisului și sclera), ciclita posterioară, hialita; uveita posterioară, orice formă de retinită, coroidita sau inflamație a discului optic;

panuveita, implică structuri anterioare, intermediare și posterioare [81]. Uveita este, de asemenea, clasificată după debut (brusc sau insidios), durată (limitată sau persistentă) și curs (acut, recurent sau cronic). UTB cel mai des are debut insidios, durată persistentă, curs recurent sau cronic. Tradițional, în TBO la formularea diagnosticului se specifică localizarea procesului tuberculos în toate straturile oculare afectate, pentru a reda expansiunea inflamației: sclero-keratită, sclero-kerato-uveită, uveo-corio-retinită. După criteriul de implicare a țesuturilor oculare în procesul inflamator TB predomină corioretinita (uveita posterioară cu implicarea retinei suprapuse) și uveita, urmate de sclerokeratită [2, 6, 57, 117, 121, 163, 237]. Când se implică toată uveia apar manifestări grave de panuveită. Vasculita retiniană și neuroretinita sunt manifestări comune ale inflamației tuberculoase a segmentului posterior [4, 16, 159, 204, 229] Au fost raportate cazuri de edem macular cistoid ca prezentarea de TB oculară [15, 80] și a fost înregistrat și la pacienți din studiu. Vitrită, corioretinită geografică, papilită, abcese subretiniene, tuberculom, panoftalmită și endoftalmită au fost descrise la pacienții cu TBO [4, 16, 51, 98, 122, 126, 162]. TB poate implica orbita în formă de inflamație granulomatoasă și fibrozare, însoțite de osteomielită și endoftalmită [45, 117, 248]. În ultimii ani, corioretinitele tuberculoase sunt caracterizate printr-o componentă paraspecifică exudativă pronunțată [9, 51, 53, 229, 243]. Iar localizarea predominant centrală și paracentrală a focarului de tuberculoză generează complicații teribile – detașarea de epiteliu pigmentar și neuroepiteliu, distrofia retiniană secundară, fibrozarea hemoragiei vitriene, care duc la pierderea severă a vederii, inclusiv orbire [2, 5, 9, 28, 57, 67]. Sunt descrise cazuri de osificare a sclerei și țesuturilor intraoculare la pacienții cu TBO [117, 248]. Boala Eales, care este o vasculită retiniană idiopatică, adesea, însoțită de hemoragie în vitros a fost legată etiologic de TB, deoarece acești pacienți au testul intradermal cu tuberculină pozitiv [52, 104]. Structura coroidei (vascularizarea abundentă, fluxul sanguin lent, vase de calibru mic) creează condiții favorabile pentru fixarea MBT și apariția de focare metastazice [30, 67, 117, 174]. Leziuni metastazice tuberculoase ale polului posterior ocular includ: corioretinita (focală, diseminată, difuză); tuberculii coroidei și coroidita (miliară, jukstapapilară). În funcție de localizare, acestea sunt: centrală, paracentrală, peripapilară, periferică; în funcție de evoluție - acută, cronică; în funcție de morfologie – granulomatoasă, nongranulomatoasă, exudativă, hemoragică. Atunci când în procesul inflamator se angajează retina, apar periflebita, tromboza. În leziuni ale nervului optic - neurita tuberculoasă, papilita, în meningita tuberculoasă - papilostaza [9, 13, 16, 57, 67].

Datele epidemiologice ale TBO sunt mai puțin sigure decât cele ale TB P. Lipsa unor criterii clare de diagnosticare ar putea explica variația datelor incidenței tuberculozei oculare raportate de-a lungul timpului din diferite zone geografice: de la 0,6% în țările TB non-endemice până la 28-30% în țările TB endemice [1, 14, 43, 82, 88, 104, 106, 122, 132, 133]. Regiunile cele

mai afectate de TB sunt și mai sărac echipate pentru detectarea TBO, în consecință are loc hipodiagnosticarea manifestărilor oculare [44, 85, 92, 96, 107, 108, 110]. În țările post sovietice, leziunile TB oculare ocupă locul 3-4 printre tuberculoza extrapulmonară, după TB urogenitală, osteo-articulară și nodulilor limfatici, cu o rată de 5,2-13,3%. [214, 222, 229, 237, 248]. Se consideră că doar 30% din bolnavii cu TBO sunt depistați [27, 43, 44, 204]. În Republica Moldova incidența tuberculozei oculare se situează pe locul 4 în structura TB EP, constituind 0,22 la 100 de mii de locuitori în 2002 [183, 191, 197, 252]. În prezent, datele privind incidența tuberculozei oculare nu sunt specificate, sunt trecute ca forme „alte”. Scădere ponderii TBO în structura TB EP reflectă problema depistării [17, 21, 38, 44, 208, 222, 236].

1.2. Provocările în depistarea și tratamentul tuberculozei oculare

Sursele de specialitate recente prezintă o pondere a tuberculozei oculare cu o marjă extinsă, sugerând o hipodiagnosticare, pe care o explică prin evoluția asimptomatică a tuberculozei oculare în peste 50% cazuri [1, 139, 156, 204, 224, 229]. Ponderea UTB în rândul tuturor uveitelor este de 20,6%, în rândul uveitelor idiopatice cronice - 28-35% [204, 219]. Depistarea TBO are loc în 80% cazuri prin adresare, iar din cei prim depistați 50% prezintă forme tardive, recidivante ale inflamației specifice, ce cauzează des o incapacitate de muncă pe termen lung și invaliditate permanentă [204]. Un fapt îngrijorător îl prezintă fenomenul „întineririi” TBO și altul, creșterea ponderii tulpinilor multidrogrezistente (MDR) și rezistență extinsă (XDR) și influența lor negativă asupra ratei tratamentului eficient [5, 9, 17, 28, 43, 183, 208].

O altă provocare o prezintă pacienții supuși terapiei imunosupresoare, deoarece prezintă un risc sporit pentru reactivarea tuberculozei în ochi sau oriunde în altă parte. O creștere cvadruplă a incidenței TB a fost observată la pacienții cu artrită reumatoidă, care au primit infliximab. Înainte de începerea terapiei imunomodulatoare ar trebui să fie analizate posibilitatea TBO de a se deghiza într-un proces autoimun și existența infecției TB [118, 121, 127, 160].

O problemă aparte este asocierea TB și HIV, ce promovează virulență reciprocă. Persoanele HIV infectate și cei care conviețuiesc cu acestea au un risc sporit de a trece de la infecția TB la TB activă, de a avea manifestări atipice, inclusiv extrapulmonare, mult mai dificil de diagnosticat [13, 17, 248]. În prezent, aproximativ două treimi din persoanele HIV-pozitive au focare tuberculoase extrapulmonare. Sunt autori care poziționează TBO ca infecție asociată cu HIV/SIDA. Afectarea ochiului de MBT frecvent este primul indiciu al imunodeficienței dobândite [13, 160, 204].

Unele surse sugerează creșterea detectării TBO și ale altor localizări TB EP în anii următori, deoarece această patologie, apare adesea pe un fondal de TB P inactivă, cu întârziere de

5-7 ani. Perioada de la momentul infectării până la apariția semnelor clinice manifeste poate să se extindă până la 25 de ani sau mai mult [4, 134, 204, 219, 229].

În medie ponderea UTB din numărul total de pacienți cu patologie uveală, reflectată în publicațiile recente, este înaltă, 20-30% [134, 219, 229]. În oftalmologie tratamentul inflamațiilor tunicilor oculare, în special ale celei vasculare – ale uveitelor, rămâne în continuare o provocare. Uveitele sunt una dintre principalele cauze ale orbirii. Având în considerare că în patogeneza afecțiunii un rol important îl au reacțiile autoimune, induse de antigenul tisular al ochiului, în tratamentul standard oftalmologic se folosesc corticosteroizii și recent imunosupresorii, pentru a suprima reacțiile autoimune din organul vizual. În TBO preparatele enumerate stârnesc controverse. Sunt specialiști care atrag atenția asupra evoluției negative a procesului tuberculos ocular după terapia hormonală și cei, care folosesc corticosteroizii în regim obligatoriu în cadrul tratamentului specific [19, 38, 53, 80, 88]. O problemă pe ordinea de zi este unificarea abordării administrării preparatelor hormonale în tratamentul TBO și căilor/metodelor de administrare [8, 162]. Folosirea exagerată a preparatelor hormonale se face responsabilă pentru schimbarea tabloului clinic al TBO, cu pierderea unor semne specifice, patognomonice și recunoașterea ei tot mai dificilă și deci tergiversarea diagnosticului și tratamentului [159, 168, 204, 222]. Se manifestă și proprietatea MBT pentru „mimicrie”, imitarea altei entități, des a unui proces oncologic [127, 147]. UTB recidivează des (15% - 45%), agravând evoluția bolii și sugerând o insuficiență a eficacității terapeutice [127, 204, 229, 234, 248]. Rata recidivării după vindecarea clinică ajunge la 19-26% [208, 229, 234]. Elaborarea unor metode ce acționează asupra diferitor verigi patogenetice ale bolii și contribuie la reducerea sechelelor postinflamatorii, riscului de complicații și duratei tratamentului sunt necesare, actuale și relevante în fiziatrie. Complicațiile UTB, ce pun în pericol vederea, sunt multiple: glaucomul secundar, atrofia nervului optic, cataracta, leucom cornean, formarea cicatricei corioretiniene, distrofia și detașarea retiniană. [19, 67, 72, 84, 90, 92, 209].

Recunoașterea etiologiei tuberculoase a unui proces ocular rămâne o problemă complexă, ce ține de domeniul oftalmologiei și fiziatriei. Diagnosticul oportun și sigur al TBO, dar și tratamentul afecțiunilor tuberculoase ale organului vizual sunt probleme actuale și sunt relevante în prevenirea cecității și orbirii [9, 17, 21, 24, 92, 204, 248]. Caracteristicile anatomice și fiziologice ale globului ocular nu permit aplicarea în condiții clinice a investigațiilor microbiologice și histomorfologice a focarului patologic. Lipsa criteriilor unice pentru diagnosticul de TBO contribuie la tergiversarea lui.

În privința diagnosticării TBO e nevoie de menționat că în afara aspectelor specifice legate de organul interesat, etiologia tuberculoasă conferă localizărilor extrapulmonare o serie de

caracteristici generale, care constituie criteriile de certitudine sau de mare probabilitate (teste și probe imunologice). Unele dintre semnele legate de organul bolnav sunt evocatoare pentru tuberculoză, dar de obicei acest lucru se întâmplă în fazele avansate ale bolii, când sunt compromise zone extinse.

Criteriile care fundamentează diagnosticul pozitiv al TBO ca formă a TB EP se clasifică:

1. Criterii de certitudine (semne patognomonice): prezența bacterii Koch în produsele patologice din ochi sau anexele sale și aspectul tipic de folicul Kőster pe preparatele histologice.
2. Criterii de mare probabilitate: testarea sensibilității tuberculice (testului intradermal/proba Mantoux (IDR/PM), testul migrației leucocitelor și testele imunologice (testul anticorpilor fluorescenți etc.)
3. Criterii de probabilitate: anamnestice, clinice, radiologice, de explorare instrumentală și de laborator (biochimice, enzimatic, hematologice, serologice).

În practica curentă, diagnosticul pozitiv se stabilește prin coroborarea a cât mai multe semne. TBO se prezintă în ultimele două decenii prin frecvența din ce în ce mai mare a formelor fruste, oligosimptomatice. În lipsa unor criterii de certitudine, diagnosticul pozitiv rezultă din coroborarea semnelor imunologice cu cele nespecifice și generale, al căror ansamblu constituie criteriile de probabilitate [17, 18, 20, 21, 22, 75, 144, 147, 229, 237]. Recoltarea produselor patologice oculare este uneori imposibilă, alte ori dificilă, cu riscuri prea mari pentru beneficiul scontat. Polimorfismul simptomelor clinice ale afecțiunilor TBO impun un cerc larg de patologii de care este nevoie să le deosebim [204, 237]. Diagnosticul diferențial trebuie să ia în considerare etiologii diverse, cel mai des: herpetică, toxoplasmică, sifilitică, myc. nontuberculous, sarcoidoasă, oftalmia simpatică, precum și masca tumorilor nervului optic [10, 11, 51, 52, 60, 71, 237, 239, 241]. Acuzele prezentate de pacienți dar și simptomele sunt asemănătoare [222, 224, 229]. UTB poate fi manifestarea unei infecții prezente în uveie sau poate fi o reacție de hipersensibilitate la o localizare extraoculară [117, 155, 200, 204, 237].

Criteriile de certitudine – depistarea agentului patogen sau a aspectului tipic de folicul în condițiile clinice de examinare a ochiului sunt, cel mai des, inaccesibile [3, 17]. Criteriile de mare probabilitate sunt fundamentate de răspunsul tisular și umoral la agresiunea micobacteriană, respectiv sensibilitatea la PPD (proteină purificată denaturată) și reacțiile imunitare serice. Hipersensibilitatea la testul cu PPD este în general orientativă, dar deosebit de valoroasă în următoarele circumstanțe: la copii de vârstă mică, fără cicatrice postvaccinală și la cei cu certitudine nevaccinați; în cazul unui viraj tuberculinic recent la copii, adolescenți, tinerii adulți. În lipsa criteriilor de certitudine, criteriile de probabilitate (datele anamnestice, simptomele clinice,

radiologice și examenele de laborator sau explorările instrumentale) caracteristice pentru organul lezat nu sunt specifice pentru tuberculoză decât reunite într-un ansamblu concludent și coroborate cu testele de mare probabilitate [1, 38, 144, 204, 220, 229, 237, 248].

Pe plan anamnestic, sunt de reținut: antecedentele personale de tuberculoză sau ale unei priminfecții zgomotoase, mai ales în prima copilărie; contactul prelungit sau repetat al pacientului cu bolnav de TB P, mai ales la vârstele de maximă receptivitate; instalarea insidioasă a inflamației oculare, evoluție trenantă, lipsa eficacității tratamentului antiinflamator anterior, traumatismul.

Semnele clinice, cu excepția celor generale (subfebrilitate prelungită, febră moderată, fatigabilitate crescută) sunt extrem de variate. Sunt de reținut ca semnificative, mai ales când sunt prezente simultan: manifestări inflamatorii sclero-kerato-uveale, des combinate, recidivante, în absența unor focare certe banale, micropoliadenopatie cervicală, fistule fronto-orbitare sau periostită orbitară, cu evoluție torpidă [200, 204, 248].

Dintre semnele radiologice caracteristice pentru tuberculoza oculară sunt imagini de osteită și periostită a pereților orbitei.

Datele de laborator cele mai evocatoare, practicate de rutină, sunt limfopenia, neutrofilia moderată, sediometria (VSH) moderat crescută.

Explorarea instrumentală permite un studiu dinamic al unor funcții oculare perturbate. Biomicroscopia pune în evidență următoarele aspecte: Neovascularizarea arborescentă a corneei dispusă în straturile medii și profunde (keratite TB); Infiltrate gri-gălbui în straturile medii și profunde ale corneei (nu se colorează în keratite TB); Precipitate lardacee, cu aspect grănos în „pete de spermanțet”, cu aspect iregular, spart pe membrana Descemet (uveite anterioare TB); Prezență de tuberculi irieni sau defect în formă de „cuib” (iridociclite TB); Prezență de cazeum în camera anterioară (pseudohipopion în uveite TB); Prezență aderențelor posterioare (foarte rezistente în uveitele TB, secluzia, ocluzia pupilei); Prezență unei cataracte patologice cu nucleu voluminos la tineri (secundară inflamației TBO); Infiltrarea celulară a corpului vitros, aderențe (cu aspect dur, gros în TBO).

Investigarea oftalmoscopică permite vizualizarea leziunilor corioretiniene, exudative difuze sau nodulare, localizate central și/sau paracentral, a periflebitei retiniene, a detașării de retină, a edemului macular. Caracteristica focarului corioretinian: gri-gălbui, de dimensiunea $\frac{1}{2}$ din diametrul papilei nervului optic (p.n.o.) – până la câteva diametre ale acesteia, proeminent în corpul vitros, înconjurat de o zonă de retină hiperemiată și edemată. Localizarea focarului poate fi maculară, paracentrală, jukstapapilară, parapapilară, periferică, ecuatorială. La un proces vechi – focar atrofic de culoare albă cu hotare net delimitate și pigmentate). În corioretinita diseminată – câteva/mai multe focare mici și medii, cu o vechime diferită.

Unele forme de TBO ridică serioase probleme diagnostice prin simptomatologia extrem de redusă, uneori total lipsită de specificitate. În cazul unor localizări care induc invaliditate severă (TBO a polului posterior a globului ocular) tratamentul de probă cu scop diagnostic în locul testării tuberculice își găsește justificarea [38, 237, 243].

Criteriile de bază în diagnosticul pozitiv al tuberculozei oculare sunt: tabloul clinic consistent pentru TBO în lipsa altor entități posibile; reacția de focar cu efect de progresare sau ameliorare a procesului inflamator ocular la executarea IDR cu PPD; efectul terapeutic pozitiv al tratamentului antituberculos /test-terapie (2-4 săptămâni). E nevoie de cel puțin două din aceste criterii pentru confirmarea etiologiei tuberculoase [134, 183, 204, 229]. La copii este obligatorie confirmarea de ftiziopediatru a infecției TB. În Europa la aceste criterii se specifică și lipsa eficienței tratamentului antibacterian – antiinflamator nespecific preexistent. Manifestările extraoculare ale tuberculozei sunt importante, dar au un caracter auxiliar: permit a presupune etiologia tuberculoasă a procesului ocular. Provocarea în Republica Moldova constă în coincidența genomului MBT folosit la vaccinarea BCG și IDR PM, care provoacă un răspuns fals pozitiv și nu asigură acuratețea procesului de diagnosticare. IDR cu 2UT cu rezultate negative – lipsa reacției de focar din partea ochiului, lipsa reacției locale în locul injectării și generale din partea organismului permite excluderea etiologiei tuberculoase a procesului inflamator. Când lipsește reacția de focar, dar celelalte două enumerate mai sus sunt pozitive, se recomandă aplicarea în creștere 5, 10 UT, apoi 20-50 UT [204, 219, 229, 237]. Dacă și în aceste cazuri lipsește reacția de focar, etiologia tuberculoasă se exclude.

Se propun metode de obiectivizare ale reacției de focar a ochiului afectat ca răspuns la testarea tuberculică (fotostres-proba, angiografia fluorescentă, teleoftalmocalibrometria, teleangio-fluorimetria, fundus – camera) și reacției generale (aprecierea nivelului histaminei și serotoninei sângelui, haptoglobinei, adenzindefosfotazei (ADA), reacția de transformare blastică a limfocitelor (RBTL) cu PPD) [95, 154, 229, 247]. În majoritatea lor, metodele sunt utile dar pot fi apreciate doar în coroborare cu alte metode de investigare specifice, având un rol secundar și au menirea de a completa procesul complex de diagnosticare al afecțiunilor oculare tuberculoase [1, 94, 144, 155].

Din metodele moderne ce încearcă să rezolve provocările diagnosticării TBO sunt: interferon-gamma release assay (IGRA), Quanti FERON-TB gold, in-house ELISPOT assay, Diaschin test, metodele moleculare. Unele studii comparative între specificitatea și sensibilitatea diferitor metode diagnostice relevă prioritatea IDR cu tuberculină. Spre exemplu, din pacienți diagnosticați cu uveite de etiologie presupusă tuberculoasă 75,5% au avut IDR cu PPD pozitivă și 58,5% au răspuns pozitiv la ELISPOT-MTP. La pacienții cu coroidită IDR și ELISPOT au fost

pozitive respectiv în 100% și 87,5% cazuri, cu uveită anterioară în 80% și 50%. La persoanele sănătoase, aceste răspunsuri au fost 30,5% și 25,3% ($p < 0,0001$) [61, 94-96].

Diagnosticul definitiv al TBO se realizează prin identificarea MBT în țesutul sau lichidul ocular. Istoric, acest lucru s-a dovedit dificil. Confirmarea vine de obicei doar după enuclearea ochiului afectat. Cu toate acestea, există instrumente care au făcut posibilă obținerea unui diagnostic definitiv, păstrând ochiul intact. Metoda reacției de polimerizare în lanț (PCR) din mostre ale umorii apoase, corpului vitros și biopstatelor tisulare permite diagnosticul definitiv fără a prejudica integritatea globului ocular și funcțiile vizuale [131]. Această metodă este posibilă astăzi și în țară. Pentru implementarea ei în practica oftalmologică s-au completat în premieră standardele diagnosticării afecțiunilor tuberculoase oculare cu PCR din mostre oculare. Prelevarea mostrelor din țesuturile ochiului este o metodă chirurgicală, și necesită colaborarea cu medicii oftalmochirurghi.

Așa dar, în TBO există o mare varietate de abordări de diagnostic [17, 23, 26, 38, 93, 95, 96, 105, 107, 108, 115]. Cultura sau histopatologia rămân a fi standardul de aur, dar au limitări datorită dificultății obținerii eșantioanelor din țesut ocular [105, 107, 229]. PCR este o tehnică bine stabilită, dar utilitatea acesteia rămâne limitată [97, 131]. Amânarea diagnosticului scade eficacitatea tratamentului tuberculozei oculare și duce la pierderi considerabile ale vederii [2, 5, 28, 29, 98, 110]. Cu toată abundența de metode diagnostice descrise în literatura de specialitate, considerăm necesar de a urma la anumite etape de diagnosticare, un minimum de metode de investigare cu cel mai înalt grad de informativitate. Acesta ar contribui la micșorarea duratei de stabilire a diagnosticului, indicarea tratamentului în termeni oportuni și economisirea mijloacelor din contul investigațiilor mai puțin informative. Ne-am propus elaborarea unui algoritm cu care să fie familiarizați oftalmologii din rețeaua primară. Algoritmul facilitează diagnosticarea precoce al tuberculozei oculare cu diminuarea urmărilor nefaste ale unui diagnostic tardiv și invalidizarea datorată pierderii ochiului ca organ funcțional.

Tratamentul afecțiunilor tuberculoase intraoculare nu produce întotdeauna efectul dorit, drept consecință se dezvoltă complicații ce duc la pierderi substanțiale ale funcțiilor vizuale și la invaliditate [2, 5, 28, 29, 46, 67, 72, 127]. Problema ineficienței tratamentului în TBO este recunoscută în arii geografice largi [15, 43, 88, 104, 106, 122, 132, 133]. Metoda de bază în tratamentul TBO este cea antibacteriană administrată conform schemelor și regimurilor convenționale folosite în ftiziatrie [99, 138, 140, 141, 161]. Tratamentul poate fi general (etiologic, simptomatic, patogenetic) și local (etiologic, simptomatic). Tratamentul etiologic al TB oculare trebuie să fie îndelungat, continuu și combinat [8, 9, 88, 116, 123, 138]. Primele 2-3 luni se indică 3-4 chimioparate (HRZ/HRZE/S), apoi 4-5 luni se administrează 2-3 (HR/HRE) [138, 140,

141]. Tratamentul continuă până la resorbția semnelor inflamației din țesuturile oculare. Unii autori recomandă schimbarea tuberculostaticilor la fiecare 2-3 luni, chiar dacă se prestează un efect terapeutic bun, cu scopul evitării chimiorezistenței [219, 235]. Argumentarea - imposibilitatea verificării sensibilității în TBO [219, 234]. Sunt autori care recomandă după finalizarea curei de bază (10-12 luni: etapa staționar, sanatoriu, dispensar), să se efectueze tratamentul anti recidivant de 2 luni de 2 ori pe an (primăvara-toamna) cu 1 sau 2 tuberculostatice pe parcursul a 2 ani [219, 235].

PAT se administrează și local în ochiul bolnav sub formă de colir, unguent, injecții sub conjunctivale, para/retro bulbare, prin electroforeză (băiță, endonazal), prin intermediul ultrasunetului [219, 234, 235]. Scopul – crearea unei concentrații adecvate în țesuturile afectate și sporirea efectului terapeutic.

Insuficiența tratamentului specific și lipsa recomandărilor standardizate de tratament provoacă specialiștii din domeniu la căutarea modalităților de al îmbunătăți. Optimizarea tratamentului se încearcă prin diferite metode: elaborarea a noi PAT, completarea tratamentului specific cu preparate imunosupresive, glucocorticosteroizi, cu desensibilizante [8, 192, 195, 198] în scopul diminuării reacțiilor paraspecifice în organul afectat, fermentative cu scopul diminuării sechelelor [194, 196, 202, 240]. Necesitatea tratamentului patogenetic se argumentează prin lipsa efectului scontat a reabilitării funcțiilor vizuale la administrarea PAT [132, 136, 204, 208, 234]. Preparate patogenetice nespecifice recomandate sunt: oxigenoterapia, autohemoterapia, terapia tisulară, terapia cu antioxidanți [180, 204, 229, 235]. Tuberculinoterapia recomandată ca una din metodele patogenetice, se indică pacienților cu reacție de focar cu efect de tratament la IDR și răspuns slab la terapia antibacteriană [195, 198, 204, 237]. Cu scop de revigorare al statutului imun al organismului este recomandată administrarea de amniocen [202]. Se promovează tratamentul climateric pentru bolnavii de TBO [207]. Vitaminoterapia – cu scop de asimilare optimă a PAT și de diminuare a reacțiilor adverse [41, 157, 229, 237]. Tratamentul chirurgical – pentru rezolvarea complicațiilor uveitelor tuberculoase: cataracta, glaucomul. Intervenția este posibilă după cel puțin 1,5 lună de tratament antibacterian. Tratamentul laser – pentru combatere complicațiilor: detașarea de retină, edem macular, neo vascularizarea membranei pre retiniene, glaucom secundar [196, 229].

Preparate simptomatice: midriaticele, mioticele, corticosteroizii. În TBO însă tratamentul hormonal, utilizat în oftalmologie pentru efectul antiinflamator și imunosupresiv, stârnește controverse. Glucocorticoizii se administrează în doze minime eficiente pentru obținerea efectului terapeutic dorit, în condiții de monitorizare atentă. În formele bacilare

pulmonare sunt contraindicați. Pot fi utilizați corticosteroizi topic local, periocular, sistemic [38, 53].

Metodele de tratament enumerate mai sus, fiecare indicată cu un scop bine determinat, au un anumit grad de eficacitate și influențează o anumită latură a procesului patologic. În multe cazuri ele nu asigură rezultatul scontat în ce privește reabilitarea funcțiilor organului lezat [2, 14, 29, 46, 67]. Rata vindecării clinice a recidivelor este nesatisfăcătoare 55 – 60% [17, 43, 127, 145, 234]. Rata ameliorării AV post tratament a pacienților TBO, depistați în perioade 2002 – 2013 și tratați conform regimurilor standarde, în Europa - 61%, în RM – 63,6%, în subgrupul cu administrare limfotropă în RM – 81,8% [38, 156].

1.3. O abordare nouă a tratamentului tuberculozei oculare

Având în considerare elaborările Limfologiei clinice, principiile funcționării sistemului limfatic la nivel de țesut/ organ/ organism, s-a propus metoda endolimfatică regională indirectă de administrare a preparatului medicamentos în afecțiunile tuberculoase oculare. Primele rezultate pozitive ale metodei au fost publicate pentru prima oară în spațiul post sovietic de colaboratorii IFP Djugostran V., Elașcu N. în anii 1990-91 [190, 201, 203]. Factorii determinanți pentru începerea investigațiilor și elaborării metodei a fost înțelegerea mecanismelor patofiziologice de implicarea a sistemului limfatic în patogeneza infecției tuberculoase, demonstrativă în formarea complexului tuberculos primar. Conștientizarea unicității structurii sistemului limfatic ocular și funcționării lui după aceleași legități ca ale oricărui alt organ al corpului uman. Scopul a fost nu demonstrarea anatomică a existenței elementelor limfatice oculare, ci prin eficacitatea terapiei limfotrope, demonstrarea ei funcțională. Pe parcursul executării lucrării științifice a fost anunțată descoperirea/vizualizarea sistemului limfatic intracranian, intraocular și metode de tratament limfologice incluse în tratamentul diferitor afecțiuni oculare de altă genă decât cea tuberculoasă de specialiști din alte țări [56, 170-172, 177-180, 189, 205, 251]. Subliniem că publicațiile din Republica Moldova în domeniul tratamentului oftalmologic au întâietate în tot spațiul euro-asiatic. Fapt confirmat prin acordarea brevetului de invenție „Metodă de tratament al tuberculozei oculare” [150].

Terapia endolimfatică regională poate rezolva problema patologiei celulei și țesutului interstițial adiacent – a matricei. Matricea are proprietatea de a controla trecerea selectivă a substanțelor din sânge în celule și vice-versa. Lichidul tisular asigură celula cu produse trofice și servește recipient pentru deșeurile celulare și substanțe toxice, având rolul unui filtru. Deficiența funcționării acestui filtru duce la acumularea toxinelor endo- sau exogene și la deteriorarea, la un moment dat, a centurii de protecție pericelulare cu agresiunea toxică a celulei și inhibarea funcției

sale. Intoxicația provoacă încălcări în diferite segmente ale microcirculației: în cel sanguin, interstițial și limfatic [25, 210, 211, 212, 213]. Devine limitat transportul în matricea intercelulară, apoi în celulă, al substanțelor nutritive esențiale și al oxigenului, al medicamentelor, precum și excreția de deșeuri în sensul invers [206, 210]. Acumulându-se în matricea intercelulară, metaboliții și xenobioticele provoacă stimularea fagocitozei și producerea de citokine, activarea oxidării lipidice, sistemului kalikrein kinină, coagularea sângelui și a fluxului limfatic [206, 218]. Creșterea intoxicării induce o activitate scăzută a enzimelor, scade adaptabilitatea și conținutul oxigenului în sânge, având ca rezultat dezvoltarea hipoxiei circulatorii și tisulare. În organism, procesul patologic înglobează atât celula, cât și mediul său, conectate în mod fiziologic continuu. Procesul patologic se extinde, având un epicentru, zonă de deteriorare și de ischemie. Înțelegerea acestor mecanisme fine la nivel de celulă - matrice argumentează necesitatea purificării mediului și restabilirea homeostazei tisulare înainte de tratamentul convențional [205, 215, 217]. Rezultatul stimulării hemo și limfocirculației zonale asigură optimizarea funcțiilor în bazinul limfatic al organului ocular cu micșorarea rapidă a zonelor de deteriorare și de ischemie și hipoxie și restabilirea centurii de protecție pericelulare. Astfel obținem micșorarea considerabilă a țesuturilor oculare implicate în procesul inflamator tuberculos, ce are o importanță incomensurabilă în restabilirea funcțiilor vizuale, raportându-ne la finețea organizării structurale ale ochiului. De aici beneficiul așteptat în eficientizarea tratamentului focarului inflamator ocular tuberculos.

Principiile generale ale limfologiei clinice care au permis argumentarea obligativității gestionării funcțiilor sistemului limfatic în cazul instaurării unei stări patologice sunt: - sistemul limfatic, veriga cheie a sistemului de homeostază și transport umoral, se implică în toate procesele patologice declanșate în organism; - funcționarea neadecvată a sistemului limfatic determină evoluția și rezultatul final al bolii; - ameliorarea funcționării sistemului limfatic, înlăturarea dereglărilor survenite în cazul patologiilor de diferită genă constituie unul din cele mai importante principii în medicina curativă [175, 176, 211, 217].

Sistemul limfatic reprezintă o verigă importantă în statutul imun al organismului uman în vederea protecției mediului său intern de agenți străini și menținerii compoziției sale constante. În structurile limfatice primare - interstițiu intercelular, pre- și post capilarele limfatice și capilarele sanguine se realizează procesele de schimb între sânge și lichidul tisular. Aici are loc formarea limfei. Limfa se formează prin resorbția lichidului interstițial din spațiul intercelular în vasele primare ale rețelei limfatice. Capilarele și vasele limfatice reprezintă o structură complexă de drenare a lichidului cu conținut de macromolecule și substanțe de natură proteică de la organe și țesuturi. Multiple capilare limfatice încep orb în organe de la interstițiu-matrice care conține căi microcirculatorii de transport ale prelinfei și se prelungesc în vase limfatice de calibru diferit.

Interstițiul nu este doar un țesut conjunctiv ce înconjoară celulele, ci un mediu activ care determină funcția acestora. Pe traseul său de deplasare spre vasele limfatice mari și în final în fluxul venos, limfa trece printr-un șir de filtre reprezentate de ganglionii limfatici, care asigură purificarea ei biologică și îmbogățirea cu anticorpi și a. agenți activi, ce neutralizează antigenii de proveniență atât endogenă, cât și exogenă [175, 206, 211]. De starea funcțională și echilibrul acestui sistem microcirculatoriu depinde în mare măsură funcționarea optimă al țesutului, organului, organismului [176, 210].

La efectuarea tratamentului limfotrop se realizează transportul preparatului medicamentos de la locul administrării subcutanee (interstițiul zonei de acces limfatic) inițial în rețeaua vasculară limfatică zonală/regională, secundar în organul-țintă [175]. Stimularea drenului limfatic al țesuturilor organului afectat este fundamentat ca principiu de bază al terapiei patogenice în patologii diverse ca etiologie. Metoda limfotropă (terapia endolimfatică indirectă) de administrare asigură cele mai scurte căi de pătrundere a medicamentelor în organul afectat (deosebit de important în cazul preparatelor antibacteriene), dar și păstrarea îndelungată a acestora în ganglionii limfatici regionali [175, 206, 218, 233]. Avantajele administrării endolimfatice regionale ale substanței medicamentoase sunt menținerea prelungită a concentrației maxime și suficiente atât în limfă, cât și în țesuturile parazitare de agentul infecțios. Acțiunea antibioticului este mult mai precisă și țintită. Stimularea activității de migrare și mitoză a limfocitelor în ganglionii limfatici regionali implicit amplifică reactivitatea imună a organismului bolnavului [211, 212, 217, 231, 233].

Conceptul eficientizării tratamentului anti-TB al TBO prin administrarea chimioterapiei limfotrope se bazează și pe limfotropismul MBT, o particularitate biologică demonstrată prin obligativitatea fazelor limfogene în patogeniza procesului tuberculos, chiar și prin participarea sistemului limfatic în formarea complexului tuberculos primar. Crearea concentrațiilor bactericide ale PAT în bazinul limfatic regional ocular asigură eficientizarea acțiunii asupra MBT [172, 173, 175, 231].

În literatură sunt descrise tehnologiile endolimfatice de administrare a chimiopreparatelor în ganglionii limfatici sau direct în vasele limfatice mari, care necesită o abordare microchirurgicală, dar și limfotrope, mai simple în executare [47-49, 148-153, 176, 207, 210, 233]. Sunt publicate date ce demonstrează o descreștere mai expresivă a semnelor intoxicației la introducerea limfotropă a izoniazidei la bolnavii cu tuberculoză pulmonară și argumentează necesitatea măsurilor de dezintoxicare efectuate concomitent cu tratamentul antituberculos [47-49]. Date ce demonstrează persistarea PAT, administrate limfotrop, în organul afectat, ameliorarea veridică a perfuziei tisulare, evitarea trecerii PAT prin ficat și creșterea toleranței la acestea din urmă. [47-

49, 176, 210, 233]. Se menționează în unele surse efectul desensibilizant al administrării limfotrope a preparatelor hormonale în doze mici, ce poate rezolva în perspectivă controversile folosirii lor în TBO [192].

1.3.1. Unele aspecte ale drenului limfatic ocular

Datele privind sistemul limfatic intraocular în literatură sunt contradictorii. Sunt prezente păreri ce susțin atât lipsa căilor limfatice oculare (Leber T.,1895), cât și obligativitatea scurgerii umorii apoase în sânge prin vase limfatice (Orts G.,1930, Földi M.,1963, Gruntzig Y.,1982) [55, 64, 91, 226]. Analiza publicațiilor științifice descoperă dovezi ale căilor limfatice intraoculare și explicarea modalităților drenului umorii apoase datând cu începutul secolului trecut. A fost determinată existența plasei de capilare limfatice a conjunctivei, sclerei și episclerei [50, 63, 65, 186, 226, 228]. Descrise două nivele, superficial și profund, al sistemului perilimbal de vase limfatice și concretizată formă lor de arcade și raze alcătuite din segmente distincte [63, 64]. Spațiilor oarbe din cornee li se atribuie apartenență limfatică [65, 78, 226]. Este descrisă plasa limfatică sclerală compusă din capilare limfatice, care prezintă începutul vaselor limfatice intraoculare și celor de emisie, purtătoare de valvule [187]. Aceste capilare sunt situate o parte – în episcleră, o alta – intrascleral. Vasele limfatice sclerale anastomozează foarte intens cu cele ale conjunctivei și cele ale corneei. Este dovedită experimental existența structurilor speciale de transport sclerale și perivazale: moleculele de albumină și globulină, care având diferite mărimi moleculare, pot avea aceeași viteză de trecere doar printr-un transport structural, nu prin difuziune [35, 36]. Se promovează ideea existenței mai multor căi de eliminare a umoarei apoase (UA) în afara globului. Este specificată unitatea funcțională a umorii camerei anterioare (CA) atât cu plasa venoasă intrasclerală, cât și cu venele mușchiului ciliar, corneei, coroidei, spațiului subcoroidean și perineural al nervului optic (NO), atribuite apartenenței limfatice [12,79, 83]. Cu ajutorul autoradiografiei s-a demonstrat legătura dintre spațiul subcoroidean cu suprafața internă și externă a capsulei sclerale posterioare [34-36, 39, 56, 62, 66, 227]. Deja în 1897 se descrie structura capilarelor retinei fiind formată din două tuburi. Cel extern însoțește arterele și venele și se presupune a fi de origine și funcție limfatică [226]. Sunt descoperite canale în retină, numite prelimfatice [89]. Descrise huse perivascularare și perineurale în retină și NO [76, 79]. S-a determinat existența fluxului lichidului din mediile posterioare ale globului ocular de-a lungul NO în direcția creierului și invers [62, 66, 101, 216]. Spațiile perivascularare ale arterei și venei retiniene centrale sunt numite vase limfatice [74]. Albumină injectată în CA s-a descoperit în spațiul retrobulbar, în țesutul NO și nodulii limfatici cervicali. S-a făcut o concluzie despre existența certă a transportului UA dintre CA și vasele limfatice de tip prelimfatic – limfatic [62, 64, 66]. S-a

descrie transportul umoral de la corpul vitros (CV) prin spațiile perivasculare. S-a presupus că schimbul de nutrienți dintre CV (bancă de substanțe nutritive) și retină se realizează prin sistemul limfatic al segmentului posterior al ochiului, care este și un rezervor suplimentar pentru retină [66]. S-a demonstrat influența limfostazei cervicale cronice asupra transportului limfatic în coroidă, retină și cornee. Modelând stări de stază, cu microscopie electronică s-a descoperit o dilatare pronunțată a vaselor prelimfactice, care conțineau lichid bogat în proteine. Astfel se confirmă legăturile de transport dintre coroidă, retină și sistemul limfatic [40, 78, 102]. Gruntzig Y., (1982) specifică unitatea funcțională ale vitrosului și spațiului retrobulbar cu nodulii limfatici cervicali profunzi, iar ale CA, spațiului subconjunctival și conjunctivei – cu cei superficiali. Aceste două segmente relativ autonome au hotarul în zona ecuatorială a ochiului [64-66].

În 1949 apar publicații ce subliniază rolul sistemului limfatic în drenarea ochiului în glaucom (Gl), considerând că scăderea drenului limfatic anterior și/sau posterior provoacă apariția glaucomului, propunând termenul de Gl anterior sau posterior [226]. Benedikt O., 1979 a demonstrat că după o operație antiglaucom se intensifică drenul UA din CA prin vasele conjunctivale limfactice. A fost determinat direcția drenului: vasele limfactice conjunctivale → căile limfactice preauriculare → nodulii limfatici submandibulari și cervicali. Autorul vorbește despre două posibilități de filtrare postoperatorie, prin sistemul trabecular (“pernuța” filtrantă) și prin vase limfactice [31-33]. S-au descris schimbări patologice ale vaselor limfactice conjunctivale la pacienții cu Gl: dilatarea și extinderea rețelei vaselor limfactice conjunctivale în faza incipientă și secarea bazinului limfatic conjunctival în faza terminală [228, 251]. Excluderea sistemului de dren limfatic ocular nu permite înțelegerea deplină a patogenezei Gl, mai cu seamă a variantei cu presiunea oculară normală [227]. Nu explică legătura dintre UA a ochiului și sistemul limfatic al organismului uman. Dar produsele metabolismului și dezintegrării celulare, toxinele sunt utilizate în organism prin sistemul limfatic – sistem de protecție [79, 111, 225, 245, 246]. Cercetările recente confirmă teoria obligativității drenajului prin sistemul de protecție. Datele despre drenul limfatic al ochiului sunt de interes major, în special pentru că pot ajuta la înțelegerea patogenezei Gl și altor stări patologice grave și a mecanismelor de dezvoltare ale bolilor inflamatorii oculare. Permit dezvoltarea de noi metode de tratament fundamentate patogenetic [167].

Cu ajutorul studiilor imunohistochimice și microscopiei electronice, s-au identificat capilarele limfactice din corpul ciliar. A fost demonstrată prezența spațiilor interstițiale structurate – goluri tisulare limitate de fibre de colagen și fibroblaste în toate structurile segmentului anterior al ochiului uman. Conform terminologiei lui Földi, golurile tisulare care conțin lichid tisular sunt căi de circulație non -vasculară în interstițiu - prelimfactice. Sunt situate în apropierea vaselor de sânge, localizate extra- sau intra-advențial sau înconjoară capilarele limfactice [54-56]. In

consecință, fluidul tisular curge prin spații interstițiale structurate – prelinfactice. Sistemul de segmente inițiale limfactice oarbe, observate imediat în exteriorul vaselor fenestrate ale coriocapilarelor, este plasat în mod ideal pentru recircularea lichidului extracelular și plasat strategic pentru supravegherea imună. Prezența unui asemenea sistem de canale asemănătoare celor limfactice în coroida umană oferă o bază anatomică pentru prezența antigenului în polul posterior al ochiului, cu o posibilă cale de circulație de la ochi la ganglionii limfatici santinelă, similar cu cel descris deja pentru vasele limfactice a polului anterior [83, 86, 87, 111].

Identificarea capilarelor și vaselor limfactice în diferite organe umane în condiții normale și patologice a devenit posibilă odată cu descoperirea markerilor de endoteliocite ale vaselor limfactice. Sunt publicații care demonstrează că țesuturile oculare sunt bogate în macrofage LYVE-1, derivate din măduva osoasă în condiții fiziologice normale și că o subpopulație a acestora pot reprezenta celule precursoră necesare pentru formarea de noi vase limfactice oculare în condiții patologice, confirmând transportul limfatic ale celulelor și fluidelor imune din segmentul posterior al ochiului [12, 37, 42, 103, 164]. În literatura științifică a ultimilor ani, am întâlnit publicații în care, folosind markeri moleculari pentru endoteliul vaselor limfactice, utilizând metode imunohistochimice, imunofluorescente și microscopie imuno-electronică, au fost detectate structuri în corpul ciliar care se colorează cu markerii moleculari ai endoteliocitelor vaselor limfactice - LYVE-1 și Podoplanina [37, 112, 166]. Autorii descriu aceste structuri ca trabecule în corpul ciliar, situate sub formă de fâșii înguste de-a lungul mușchiului ciliar și uneori situate separat în stroma corpului ciliar. Studiile microscopice electronice au evidențiat celule plate cu excrescențe citoplasmice subțiri [42, 164]. Acestea nu s-au colorat cu markeri endoteliali vasculari (CD34) și nu au avut membrană bazală [37, 73]. Structurile respective au fost caracterizate drept canale limfactice. Ele corespund canalelor din corpul ciliar, formate din celule asemănătoare fibroblastelor situate de-a lungul fibrei musculare și rareori în stroma corpului ciliar. Celulele asemănătoare fibroblastelor pot fi considerate analogi ai endoteliului capilarelor limfactice din corpul ciliar, iar canalele formate de acestea sunt analogi ale capilarelor limfactice cu caracteristici specifice organului care colectează lichidul tisular intraocular (zona non-vasculară) și produse metabolice pentru transportul direcționat către sistemul limfatic și apoi către fluxul sanguin. E cunoscută capacitatea fibroblastelor de a se colora cu markeri pentru receptorii factorilor de creștere vasculară VEGF2, care reglează creșterea vaselor limfactice, cu markeri ai endoteliului vaselor limfactice Podoplanina [37, 103, 112], precum și relația funcțională dintre factorul de creștere de fibroblaste VEGF2 și LYVE-1 [73, 114, 120]. Sunt autori, care recunosc necesitatea investigațiilor suplimentare ale drenului limfatic ocular, ce ar putea fi un pas următor către o mai bună înțelegere

a tulburărilor patologice precum inflamația, tumoarea, trauma sau glaucomul [69, 119, 135, 167, 171].

În concluzia revistei literaturii științifice poziționăm ochiul organ de apartenență a sistemului nervos central, care are rețeaua sa proprie de drenare limfatică [12, 39, 56, 77, 79, 111, 158, 167, 170, 172, 245, 246]. Conform înțelegerii noastre a regiunii limfatice, care include căi non-vasculare de mișcare a fluidului tisular - prelinfatice, vase limfatice și ganglioni limfatici regionali, putem vorbi de regiunea limfatică a ochiului [158, 172, 175, 176]. În structura regiunii limfatice a ochiului distingem următoarele verigi: prima - golurile tisulare prelinfatice și vasele limfatice organospecifice ale corpului ciliar, a doua - vasele limfatice ale tegumentelor moi ale capului, a treia verigă - ganglionii limfatici ai capului și gâtului. În sistemul de drenare al ochiului există mai multe mecanisme de scurgere a lichidului intraocular, care vizează menținerea homeostaziei organului vizual [232]. Primul este reprezentat de rețeaua trabeculară, canalul Schlemm și venele vorticoase, prin care lichidul intraocular se revarsă direct în fluxul sanguin [31]. Al doilea mecanism include trei verigi ale regiunii limfatice standard descrise mai sus. Mecanismul limfatic de evacuare a lichidului intraocular este unul protector, cu funcția de utilizare a rezidurilor metabolice și dezintegrării celulare [166, 167, 170, 171, 232, 251]. Gradul de afectare funcțională a căilor uveolimpatice ale UA determină în mare măsură severitatea tulburărilor trofice și metabolice în mecanismele de dezvoltare a Gl [31-33, 111, 166, 245, 246]. Descoperirea sistemului limfatic din ochi oferă o nouă perspectivă asupra patofiziologiei bolilor oculare și numărul publicațiilor adevrate acestei idei sunt în creștere [167, 232]. După publicările rezultatelor tratamentului limfotrop în domeniul oftalmologic în inflamația specifică de către cercetătorii științifici din R. Moldova se destinde tot mai clar tendința de a lua în considerare principiile limfologice în tratamentele diferitor patologii oculare pe un spațiu geografic tot mai extins [177-182, 189, 193, 201, 203, 210, 251]. Studii recente relevă importanța „sistemului limfatic” – sistemul limfatic al creierului, care determină scurgerea lichidului cerebral prin spațiile perivazale din jurul vaselor creierului [39, 40, 77, 101]. Publicațiile susțin ipoteza că un sistem similar este prezent și în ochi [77, 79, 170]. Astfel noțiunea de regiune limfatică a ochiului se completează cu componenta fluxului perivazal și traiecturilor ale „sistemului limfatic” al creierului, apoi vasele limfatice ale tegumentelor moi ale capului și ganglionii limfatici ai capului și gâtului [172].

Pentru autorii studiului, a fost important nu dovedirea existenței anatomice a căilor limfatice intra și extraoculare (considerate apriori obligatorii prin definiția organului viu), ci sanarea lor, bazată pe stimularea debitului limfei, asigurarea concentrației constante a preparatului medicamentos, reabilitarea nodurilor limfatice regionali. A fost fundamentat patogenetic utilizarea tehnologiei limfotrope și dovedită eficacitatea clinică a acesteia la pacienții cu TBO. Inflamația

cronică, însoțită de dezvoltarea endotoxicozei oftalmice, provoacă apariția reacției proliferative și leziuni structurale ireversibile ale aparatului vizual cu pierderea substanțială a vederii. Prin urmare, o verigă patogenetică importantă în tratamentul acestei patologii este îndepărtarea metaboliților toxici din cavitatea ochiului.

Din cele menționate mai sus se desprinde o problemă importantă pentru oftalmologie – înțelegerea și alcătuirea unei scheme complete a căilor de dren a umoarei apoase oculare cu introducerea obligatorie a verigei limfatice. Un rol în soluționarea acestei probleme îl are studiul dat, care susține teoria căilor limfatice organospecifice oculare, ce redă anatomic și fiziologic specificul drenului local. Se impune implementarea în practica oftalmologică a principiilor limfologiei clinice, ce ar face posibilă corecția și optimizarea funcțiilor neadecvate ale sistemului limfatic în diferite patologii oculare. Dar și în cursul teoretic de oftalmologie în cadrul pregătirii specialiștilor tineri. Sensul patofiziologic al acestor acțiuni ar fi stimularea drenului limfatic cu scop de accelerare a eliminării deșeurilor metabolice sau postinflamatorii din țesuturile compromise. Spectrul patologiilor oculare în care s-ar obține un efect terapeutic evident prin stimularea producerii și debitului limfei este destul de larg. Dovadă sunt publicațiile despre folosirea tratamentului endolimfatic în afecțiunile diabetice, glaucom, operații de înlăturarea cataractei, infecții [177-182, 192, 193, 210, 251].

Faptul cert al implicării sistemului limfatic în orice proces patologic, exercitarea funcțiilor de evacuare-transport, baraj-filtrare, detoxifiere, resorbție, imunologice, hematopoietice argumentează administrarea endolimfatică regională a preparatelor antituberculoase în combinație cu substanțe cu limfotropism înalt, elaborate și studiate în IFP. În rezultatul studiului s-a determinat combinația și proporția optimă a preparatelor administrate, s-a efectuat evaluarea rezultatelor obținute pe termen lung, influența metodei asupra evoluției procesului tuberculos ocular, corelată cu exacerbarea infecției și cu durata dintre recăderi, s-a obținut brevetarea metodei de tratament al tuberculozei oculare cu administrarea chimiopreparatelor prin metoda endolimfatică regională indirectă [143, 145, 146, 148-153].

1.4. Particularități evolutive (patomorfoza) ale tuberculozei oculare

Procesul complex de patomorfoză a infecției TBO contribuie la accentuarea problemelor atât la etapele de diagnosticare, cât și cele de management. Schimbările survenite sub influența factorilor externi și interni ale epidemiologiei, clinicii, evoluției și tabloului patomorfologic ale unei boli alcătuiesc patomorfoza ei. Se evidențiază patomorfoza spontană și patomorfoza indusă terapeutic [168, 220, 244]. Răspândirea agentului etiologic printre populația planetei poartă caracter endemic. Alterarea sistemului imun al organismului gazdă permite trecerea MBT dintr-o

stare dormantă într-una virulentă, replicarea și răspândirea ei cu inducerea unui răspuns imun neadecvat. Mai mult de 50 ani de folosire ale preparatelor antituberculoase (PAT) au schimbat semnificativ evoluția bolii. Înregistrarea tot mai frecventă a MDR/XDR în ultimele decenii, comorbiditatea cu infecția HIV/SIDA, contribuie la dificultăți în controlul asupra bolii [13, 38, 98, 160, 183, 242]. Folosirea pe larg a preparatelor steroidiene a contribuit la pierderea semnelor patognomonice clinice, ce influențează negativ procesul de depistare și diagnosticare [204, 222, 244]. Evoluția propriu zisă a MBT, care se adaptează la condițiile create, adoptă noi tablouri de mimetrie și dezvoltă rezistență la PAT, astfel reducând semnificativ eficiența tratamentului [3, 10, 71, 127, 130, 184]. Un factor deloc neglijabil în schimbarea evoluției TBO este și imunodeficiența populației în condițiile poluării mediului înconjurător și cel endoorganic [173, 176, 190].

Patofiziologia acestei boli în linii generale se prezintă astfel: MBT se răspândește prin intermediul aerosolului de la individul infectat la cel neinfecat. Accesul la gazda susceptibilă are loc prin plămâni. În organismul-gazdă cu o funcționare normală a sistemului imun se dezvoltă o infecție cu virulență scăzută [173, 174]. MBT este un aerob obligat cu o creștere lentă și un parazit intracelular facultativ. Datorită abilității de supraviețuire și înmulțire în fagocite mononucleare, MBT este capabilă să invadeze nodulii limfatici locali și să se răspândească extrapulmonar prin diferite rute: căile umorale, transport interstițial, limfatic, sanguin [30, 34, 163, 173, 174, 185]. Organelor infectate în final le este caracteristic un nivel înalt de oxigenare (apexurile plămânilor, rinichii, oasele, meninge, ochii, coroida). La locul invaziei în organele enumerate se produce distrucția țesuturilor cauzată de răspunsul imun intens al gazdei la antigenul celulelor proteice din învelișul parazitului [174]. Micobacteria posedă un nivel înalt antigenic, ce promovează un viguros răspuns imun non specific. Un răspuns imun de așa fel amplifică considerabil deteriorarea țesuturilor oculare. Antigenicitatea MBT se datorează componentilor multipli ai învelișului, incluzând glicoproteine, fosfolipide, ceară, care activează celulele Langerhans, limfocitele și leucocitele polimorfonucleare [11]. Tuberculoza se prezintă ca un iscusit imitator sau purtător de măști ale altor infecții și boli [10, 71, 118, 147, 184]. Marca caracteristică histopatologică al TB EP/oculare este granulomul cazeos, conținând celule gigantice cu necroză cazeoasă centrală. Bacilele însuși sunt descoperite foarte rar, dacă sunt descoperite vreo dată [30, 174, 243].

TB poate afecta orice structură oculară și tipic se descrie ca un proces granulomatos. În ultimii 10-15 ani, în Republica Moldova printre pacienții noi depistați crește numărul patternurilor nongranulomatoase cu localizare anterioară [60, 168, 183, 197, 220].

Pe parcursul anilor au fost raportate dacriocistite, dacrioadenite, keratite, iridociclite, uveite intermediare, retinite, coroidite, neurite optice și sclerite de etiologie tuberculoase. Inflamația

tuberculoasă oculară de obicei are un debut subacut cu o evoluție cronică, progresivă, frecvent cu perioade de creștere și descreștere a intensității reacțiilor inflamatorii [1, 4, 6, 163, 168, 237, 244].

Pacienții cu TBO în zilele noastre rar au manifestări extraoculare, ce poate pune în dificultate stabilirea diagnosticului. Ocazional se descoperă anamneză tuberculoasă. Testul intradermal cu tuberculină pozitiv se înregistrează acum mai des, pierzând din specificitate. Pacienții cu TBO prezintă rar acuze de febră, tusea, producție de spută. Radiografia toracelui de obicei este normală, fără semnele unui proces tuberculos pulmonar actual sau sechelele lui [38, 168, 183].

Tuberculoza oculară poate fi proces atât granulomatos, cât și nongranulomatos. Pacienții depistați în ultimii ani prezintă mai des procese nongranulomatoase. Procesul inflamator ocular poate fi atât unilateral, cât și bilateral, cu predominarea totuși a celui dintâi. Scădere vederii este direct proporțională cu creșterea duratei și severității inflamației și este condiționată de extinderea zonei de distrugere tisulară și vecinătatea acestei zone de elementele axei vizuale [38, 156, 168, 242, 243].

Examenul polului anterior descoperă: sclerite, care pot fi difuze, posterioare, nodulare, asociate cu o dezvoltare granulomatoasă locală; keratite flictenulare sau stromale cu leucom rezidual; iridociclite cu celule în camera anterioară, cu precipitate lardacee cu aspect de grăsime. Distribuția clasică a acestor precipitate pe suprafața endotelială a corneei este treimea ei cea mai inferioară, ce formează o formă triunghiulară [60, 163, 204]. Pot fi descoperite edemul cornean sau creșterea tensiunii intraoculare (PIO), în special dacă există sinechii. Irisul poate avea sinechii anterioare și posterioare, granulom sau atrofie locală în locul granulomului preexistent. Granulomul poate fi situat în unghiul camerei anterioare, iar inflamația de lungă durată duce la dezvoltarea unei cataracte complicate sau GI secundar [209]. Tratatamentul chirurgical al astfel de cataracte și implantarea lentilei intraoculare se complică des cu depunerea conglomeratelor inflamatorii [196, 203].

Examenul vitrosului descoperă agregarea celulară în partea anterioară și inferioară în formă de „bulgări de zăpadă”, iar pe pars plana depuneri în formă de „bancuri de zăpadă” [222, 242]. Examenul polului posterior afișează focare coroidale și retinale active sau vechi. Procesul coroidal granulomatos mono sau multifocal este ștampila TB oculare [53, 243]. Retina care acoperă procesul coroidian poate avea semne de retinită secundară, vasculită localizată, detașare seroasă de retină. Edemul macular acompaniază frecvent inflamația intraoculară [88]. Inflamația și edemul papilei nervului optic poate surveni de sine stătător ori în conjuncție cu alte localizări ale inflamației polului posterior [110]. Uveitele de etiologie tuberculoasă sunt manifestări locale ale inflamației specifice.

Semnele tipice tuberculozei oculare pe parcursul ultimilor decenii au suferit schimbări [16, 104, 242, 244]. Se cunoaște foarte bine influența factorilor socio-economici, inclusiv al celui alimentar, factorilor mediului ambiant, psihici asupra evoluției tuberculozei. Introducerea antibioticelor antituberculoase și executarea pe scară largă a chimio și hormonoterapiei nejustificate, au adus în discuție patomorfoza indusă terapeutic [244].

Analiza comparativă a publicațiilor privitor la cazurile de TBO tratate în perioada anilor 1960-1980 cu cele tratate din perioada anilor 1929-1939 [163, 197, 244, 244] descoperă schimbarea indicatorilor epidemiologici. Odată cu inaugurarea tratamentului anti-TB de lungă durată, incidența cea mai înaltă a trecut de la segmentul de vârstă 21-30 la cel de 31-40 ani. A crescut considerabil numărul bolnavilor în etate, s-a mărit numărul cazurilor cu lipsa semnelor radiologice a focarului pulmonar. S-a schimbat structura formelor clinice în tuberculoza oculară. S-a micșorat numărul keratitelor și sleritelor, dar s-a observat o creștere a cazurilor de corioretinite [244]. S-a micșorat gradul de răspândire a procesului tuberculos în țesuturile ochiului. Sunt înregistrate forme mai reduse ca expansiune. În iridociclite au fost depistați în iris tuberculi gelatinoși, care dispăreau după folosirea PAT. Survin complicații hemoragice în evoluția corioretinitelor. Tot mai prezente sunt reacțiile alergice, inclusiv la medicamente, ce se prezintă în formă de dermatită a pleoapelor, conjunctivită alergică, hemoragii și reacții vasculare exudativ-hemoragice (vasculita alergică) în zona focarului corioretinian proaspăt sau vechi [117, 243]. Examenul histologic descoperă inflamația granulomatoasă a coroidei, prezența de limfocite, celule epitelioide, celule gigantice și necroză cazeoasă. În proces este des implicată retina de deasupra coroidei. Inflamația granulomatoasă poate să se extindă în corpul ciliar și iris. Implicarea sclerală poate varia de la ușoară până la perforație [117, 242, 244].

Începând cu anii 90 se reflectă tendința negativă de „întinerire” a TBO, caracteristică mai ales regiunii țărilor post sovietice, inclusiv și Republicii Moldova. Indicii epidemiologiei ale tuberculozei oculare scad, sugerând o hipodiagnosticare și ridicând problema diagnosticării precoce și determinarea criteriilor diagnostice sigure [168, 183]. La pacienții tratați în perioada 1980-1997 cea mai des întâlnită formă clinică a TBO este corioretinita cu o tendință de creștere a formelor ei monofocare [245]. Corioretinita diseminată se înregistrează mai rar. Ponderea progresărilor proceselor vechi este, conform unor autorii, până la 35 - 45% [220, 234, 244,]. Se observă scăderea sensibilității la tuberculină printre populația sănătoasă infectată [237]. Oftalmoscopia corioretinitelor din această perioadă descoperea: exudație, dezlipirea stratului pigmentar și neuroepitelial al retinei, hemoragii care maschează focarul specific, distrugerea retinei adiacente, fibrozarea focarului inflamator și a corpului vitros. Aceste complicații ale uveitelor tuberculoase înrăutățesc evoluția clinică și determină o pierdere considerabilă a acuității

vizuale (AV). De obicei procesul tuberculos se dezvoltă în stratul capilar al coroidei. În evoluția sa el se extinde atât în interiorul globului ocular cât și în exterior spre sclerotică. Ca rezultat al inflamației specifice, țesuturile uveale practic dispar. În locul lor se dezvoltă țesut conjunctival cu elemente de scleroză [243]. Sunt descrise procese „proaspete” cu o neovascularizare rapidă a focarului și a zonei inflamației perifocale. Aceste vase noi formate deseori sunt sursele hemoragiilor retiniene. Inflamația specifică tuberculoasă distruge coroida dar și straturile tisulare limitrofe cum ar fi membrana *Bruh* și epiteliul pigmentar al retinei, acestea din urmă fiind componentele barierei hemato-oculare. Distrugerea lor permite pătrunderea dendritului postinflamator sub epiteliul pigmentar și neuroepiteliul retinei, producând edemul și detașarea ei și în final moartea țesuturilor. Dacă focarul este localizat în maculă, vederea scade esențial, chiar dacă inflamația specifică nu a atins încă retina. Pătrunderea lichidului intercelular și dendritului sub retină o îndepărtează de coroidă – sursă de nutriție. Se dezvoltă o acidoză și hipoxie ce declanșează producerea factorului angiogenic, care stimulează vascularizarea cu vase sanguine a spațiului supracoroidian și a retinei. Aceste schimbări întrec ca suprafață însuși focarul specific și amplifică distrugerea în țesuturile adiacente [243, 244].

Sunt publicate date despre creșterea incidenței TBO la copii și adolescenți cu depistare tardivă în stadiul de uveită generalizată, complicate cu neovascularizarea focarului specific și opacifierea capsulei posterioare a cristalinului [244]. Combinația tuberculozei oculare cu manifestări extraoculare este tot mai rară. Perioada de timp de la infectare până la manifestările clinice fiind scurtă, se impune părerea despre caracterul primar al uveitelor tuberculoase la copii [220, 244]. Se atestă o creștere în acești ani a manifestărilor toxico-alergice ale TBO, prezentate prin vasculitele și retinovasculitele și predominarea corioretinitelor (~ 90% cazuri) în special cu localizare centrală a focarelor, fără senzații subiective, dar cu scăderea AV [188, 220, 243]. Uveitele periferice au fost depistate în 8% din cazuri cu infiltrarea și fibrozarea corpului vitros. Uveitele anterioare au fost înregistrate în 2% cazuri. Mai mulți de 2/3 din pacienții copii prezentau proces tuberculos avansat cu implicarea a 3 tunicii oculare, cu funcțiile vizuale pronunțat scăzute și cu dezvoltarea de complicații: membrană neovasculară subretiniană, detașarea stratului pigmentar și neuroepitelial al retinei, hipertensie secundară, fibrozarea corpului vitros [242]. Se insistă pentru investigarea calitativă a copiilor cu viraj tuberculinic și infecție tuberculoasă cu scopul depistării active a TBO și profilaxia complicațiilor. Se promovează principiul individual al tratamentului la această categorie de pacienți, obligativitatea etapei sanatoriale, iar în lipsa acesteia prelungirea spitalizării. Lipsa succesiunii măsurilor terapeutice la toate etapele tratamentului este una din cauzele recidivării dese a uveitelor tuberculoase la copii și adolescenți [220]. Analiza materialului histologic a ochilor de iepure cu corioretinite tuberculoase a descoperit, că inflamația specifică în țesuturile oculare se

deosebește de alte localizări ale altor organe prin implicarea în procesul inflamator a țesuturilor limitrofe. Progresarea focarului specific în direcția retinei și corpului vitros determină distrugerea retinei și fibrozarea ei în zona focarului (deja peste o lună), apariția vaselor sanguine noi formate pe o suprafață mult mai întinsă decât se oftalmoscoopiază și decât zona cu destrucție din coroidă. Semnele inflamatorii specifice și paraspecifice s-au descoperit și în corpul ciliar, și în iris, în pofida inoculării strict-țintite a MBT în coroidă [174, 243, 244].

După anii 2000 dintre formele toxico-alergice ale infecției tuberculoase pe primul loc ies retinovasculitele în schimbul blefaritelor, conjunctivitelor și keratitelor alergice întâlnite anterior. La copii ultimii ani uveitele tuberculoase se descoperă pe fundalul infecției tuberculoase primare. Acest fapt se atestă și la pacienții copii din studiul nostru. Crește ponderea formelor nongranulomatoase cu implicarea polului anterior, fapt confirmat și de alți autori [60, 183, 222]. Din simptomele clinice caracteristice dispar precipitatele lardacee cu aspect de grăsime la uveitele anterioare. Se întâlnesc iridociclite, uveite, coroidite tuberculoase-alergice. Manifestările clinice ale procesului tuberculos alergic se deosebesc de cele metastatice. Ele au un debut brusc, cu semne inflamatorii clar manifeste, des acutizante, cu evoluție rapidă. Progresările au loc pe fondalul tratamentului specific și desensibilizant și sunt de obicei provocate de focare cronice infecțioase din vecinătate (eg. nazofaringe, sinusurile paranazale) [222, 234, 235]. Esențial pentru stabilirea diagnosticului pozitiv de proces ocular tuberculos-alergic este descoperirea focarului extraocular. Este recomandată tomografia mediastinului pentru depistarea celor mai mici schimbări în nodulii limfatici, precum și consultul ftiziourologului, ftizioginecologului, osteologului. Caracterul răspunsului la testarea tuberculinică la bolnavii cu proces ocular tuberculos-alergic în 75% cazuri este cu efect de tratament. Cel mai des – 65% cazuri el apare în primele 24 ore, iar între 48 – 72 ore se domolește [237].

Cunoștințele patomorfologice despre TBO sunt limitate datorită rarității oportunității de a elimina o parte sau tot globul ocular. Sursele de specialitate descriu în ochii enucleați după tratamentul anti-TB existența zonelor de infiltrare limfoidală, limfoplazmocitară, vasculite nespecifice, cicatrice coroidale [163]. S-a schimbat cauza „morții” ochiului ca organ. În perioada pre tratament anti-TB cauză principală era progresarea masivă a inflamației tuberculoase cu distrugerea efectivă a țesuturilor oculare și expansiunea în exterior. La localizarea anterioară a procesului tuberculos, granulomul din iris se extindea spre corpul vitros, camera anterioară și endoteliul cornean. Granulomul din corpul ciliar distrugea procesele ciliare și umplea camera posterioară și spațiul retrolental, infiltrarea limbală a sclerei se sonda cu perforarea țesutului. În cristalin se dezvoltă cataracta secundară, cu emulgarea și reabsorbirea maselor cristaliniene. Schimbările în perioada menționată poartă caracter specific asociat cu infiltrarea inflamatorie

nespecifică atât în interiorul granulomului cât și în afara lui. După introducerea antibioticelor are loc o cicatrizare rapidă, cu dezvoltarea GI secundar sau atrofia ochiului în final [242, 244]. Perioada tratamentului anti-TB în desfășurare: cicatrizare pronunțată și infiltrare limfoidală, la procese recidivante – țesut hialinic, schimbări alergice provocate de tratament, cum ar fi vasculitele alergice. Perioada târzie a tratamentului anti-TB: schimbările specifice tot mai șterse, prevalează inflamația nespecifică: infiltrare limfoidală cu incursiuni ale celulelor epiteloidale, dispariția aproape completă a tuberculilor, fibrozare, vasculite alergice cu hemoragii recidivante. La includerea tuberculei în tratament: focare fibrozante și cicatrizare în locul granulomului tuberculos și zone extinse de granulații limfo-ghistiocitare nespecifice, ce demonstrează utilitatea tuberculino terapiei dar și abordarea ei strict individuală [204, 237]. La efectuarea numai a tratamentului nespecific, morfologic se constată clar o evoluție cronică trenantă cu progresări manifeste ce sugerează o eficacitate terapeutică insuficientă și de scurtă durată. S-a presupus, că antibioticele cu efect tuberculostatic au favorizat apariția L-formei a MBT cu o rezistență sporită la preparatele specifice [244].

Analiza patomorfozei clinice ale formelor cel mai des întâlnite contribuie la perfecționarea metodelor diagnostice și terapeutice, la prognozarea evoluției și rezultatelor tratamentului. Sub influența mecanismelor de patomorfoză s-au produs și se produc schimbări în manifestările clinice ale TBO, ce duc la întârzierea diagnosticului, depistarea formelor tardive cu deficiențe considerabile ale funcțiilor oculare, depistarea formelor cu componentă alergică, hemoragică, exudativă paraspecifică, ce indică implicarea certă în procesul patologic a transportului umoral tisular cu toate verigile sale succesive [173, 213]. Tot mai des se întâlnește rezistența la PAT. Complanța bolnavilor devine tot mai joasă. De aceea, din punctul nostru de vedere, este necesară și de o mare perspectivă abordarea limfologică de normalizare a tuturor componentelor transportului umoral ce asigură reabilitarea fundamentală a organului lezat și a rețelei limfatice regionale.

Concluzionând, manifestările clinice contemporane ale TBO poartă un caracter diferit de cel din anii 60 – 2000. Se manifestă tendința de creștere a incidenței tuberculozei oculare la copii, adolescenți și adulți tineri. Pierd din specificitate simptomele, crește numărul prezentărilor nongranulomatoase. Procesul intraocular are caracter exudativ și infiltrativ cu dezvoltarea rapidă a complicațiilor cauzate de schimbări pronunțate în statutul imun al organismului și dereglarea microcirculației/limfocirculației. Complicațiile maschează focarul tuberculos și scad considerabil acuitatea vizuală. Scade sensibilitatea la tuberculină și sensibilitatea la tratament.

Datele trecute în revistă relevă că TBO reprezintă o problemă actuală a medicinei contemporane, care ridică probleme ce țin de standardele de diagnosticare și de tratament, de insuficiența eficacității tratamentului și managementului bolii la pacienți de diferite vârste, inclusiv

copii și adulți apti de muncă. Problema necesită abordare complexă, având în vedere situația epidemiologică a TB, comorbiditatea cu infecția HIV/SIDA, urmările post Covid, fenomenul de „întinerire” și gradul înalt de invalidizare prin pierderea vederii. Promovarea cunoștințelor despre transportul limfatic intra și extraocular, studierea efectului terapeutic al tratamentului limfotrop în TBO, cu reabilitarea endoorganică a ochiului afectat și bazinului limfatic adiacent, cu creșterea substanțială a AV, atraumatic, material economic prezintă un interes deosebit științific și practic.

Din analiza surselor bibliografice a fost dedusă **problema de cercetare** înaintată spre soluționare: eficientizarea rezultatelor tratamentului complex al tuberculozei oculare și elucidarea particularităților clinice și evolutive ale tuberculozei oculare.

Direcțiile de soluționare a problemei de cercetare au constat în: elaborarea tacticii de diagnostic diferențial al TBO, elaborarea tacticii de aplicare a metodei endolimfatice regionale indirecte în tratamentul complex al tuberculozei oculare și evaluarea eficacității tratamentului.

1.5. Concluzii capitolul 1

1. Tuberculoza oculară este o formă locală extrapulmonară a infecției tuberculoase, o patologie severă a organului vizual, cu consecințe grave, ce duc la pierderi substanțiale ale funcțiilor vizuale și la invaliditate permanentă.
2. Diagnosticul etiologiei tuberculoase a unui proces ocular rămâne o problemă complexă, ce ține de domeniul oftalmologiei și ftiziatriei. Predomină depistarea pasivă, la adresare, a formelor tardive ale bolii, care cauzează incapacitate de muncă pe termen lung. Amânarea diagnosticului scade eficacitatea tratamentului specific.
3. Sunt factori obiectivi ce pun în dificultate procesul de diagnosticare: modificarea prezentărilor clinice ale TBO moderne (patomorfoza), ca rezultat al adaptabilității agentului etiologic, capacității de mimicrie, folosirii nejustificate a antibioticilor și corticosteroizilor, „întineririi” bolii.
4. În publicații persistă preocuparea pentru eficientizarea managementului infecției tuberculoase oculare. Metoda de bază în tratamentul TBO este cea etiotropă, dar se remarcă insuficiența ei în restabilirea acuității vizuale.
5. În premieră s-a propus eficientizarea tratamentului specific al tuberculozei oculare printr-o metodă argumentată patogenetic - prin optimizarea limfodrenului ochiului. Metoda limfotropă răspunde sarcinii trasate în Programul Național de răspuns la tuberculoză de a crea un răspuns eficient și durabil la tuberculoză prin eficientizarea tratamentului antituberculos și se încadrează perfect în schemele existente în ftiziatrie.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Caracteristica generală a cercetării

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 chimiopreparatelor.

Metodologic am folosit un plan liniar al cercetării descriptive cu următoarele etape: 1) formularea scopului și obiectivelor studiului, elaborarea metodologiei cercetării; 2) colectarea materialului clinic, identificarea eșantioanelor, elaborarea fișelor individuale de studiu; 3) analiza și sinteza rezultatelor, prelucrarea matematico-statistică a datelor obținute; 4) elaborarea concluziilor, implementarea rezultatelor cercetării în practică. Pentru realizarea cercetării am utilizat următoarele metode de cercetare și analiză: istorică (cercetarea teoretică cu sinteza revistei bibliografice); empirică (bazată pe experiență); comparativă (compararea rezultatelor cu cele ale cercetărilor autohtone precedente și de peste hotare); modelare (elaborarea unui model al problemei cercetate); statistică variațională.

A fost efectuată o cercetare documentată preliminar privind cazurile noi de tuberculoză oculară și cazurilor recidivă investigate și tratate în cadrul IMSP IFP luați în evidență ftiziooftalmologului în perioada 1980 – 2015. Studiul s-a efectuat în subdiviziunile Institutului de Ftizio pneumologie și secției de copii a IMSP Spitalului Municipal de Ftizio pneumologie.

Au fost selectate 136 de cazuri clinice de tuberculoză oculară activă, care au corespuns criteriilor de includere și excludere. Pentru a descrie, a analiza și compara particularitățile clinice, paraclinice ale tuberculozei oculare acești bolnavi au fost distribuiți în 2 eșantioane de bază: – eșantion de studiu, caz nou TBO, în tratamentul cărora s-a folosit administrarea endolimfatică regională indirectă (limfotropă) a chimiopreparatelor și – eșantion de referință I, caz nou, cu tratament standardizat și eșantion de referință auxiliar – de referință II, caz de recidivă TBO (cu scopul de a studia influența tratamentului limfotrop asupra duratei perioadei de remisiune, numărului de recăderi, gradului de gravitate a agravărilor/recidivelor).

Eșantionul de studiu/TERI este constituit din 65 pacienți cu TBO, caz nou, cu tratament limfotrop în cadrul tratamentului complex anti-TB.

Eșantionul de referință I, format din 40 pacienți cu TBO, caz nou, cu tratament anti-TB standardizat, fără metoda limfotropă.

Eșantionul de referință II – 31 pacienți cu TBO, recidivă, cu tratament limfotrop în cadrul tratamentului anti -TB standardizat.

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

Criterii de excludere în eșantionul de studiu: 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.

Criterii de includere în eșantionul de referință I au fost: proces inflamator tuberculos ocular confirmat la pacienți, caz nou, sensibilitatea la chimiopreparate a procesului TB, lipsa reacției alergice la Sol. Novocaină 0,5%, coagulograma în limitele valorilor normale, consimțământul informat semnat.

Criterii de excludere în eșantionul de referință I: 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.

Criterii de includere în eșantionul de referință II au fost: proces inflamator tuberculos ocular confirmat la pacienți, recidivă, sensibilitatea la chimiopreparate a procesului TB, lipsa reacției alergice la Sol. Novocaină 0,5%, coagulograma în limitele N, consimțământul informat semnat.

Criterii de excludere în eșantionul de referință II: 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 UT PPD administrate intradermal sau intracutan;
- efect pozitiv de la tratamentul antituberculos de probă/ test-terapie (2-4 săptămâni).

În instituirea test-terapiei s-au respectat următoarele condiții:

- administrarea unui tratament anti-TB;
- urmărirea dinamică a testelor și evoluției clinice;

- suprimarea tratamentului după 15 - 30 zile când rezultatele nu au fost favorabile, eventual și mai curând dacă starea ochiului se agravează sub tratament;

- continuarea tratamentului și adaptarea lui la regimurile standardizate în cadrul DOTS când evoluția este favorabilă.

În evaluarea reacției de focar din partea ochiului afectat se ia în considerare atât reacția cu efect de ameliorare, cât și cu efect de agravare. S-a confirmat etiologia tuberculoasă la obținerea a cel puțin două criterii pozitive din cele trei enumerate. La copii este obligatorie confirmarea de ftiziopediatru a infecției TB ca dovadă a infectării organismului.

Figura 2.1 redă compartimentele schematic.

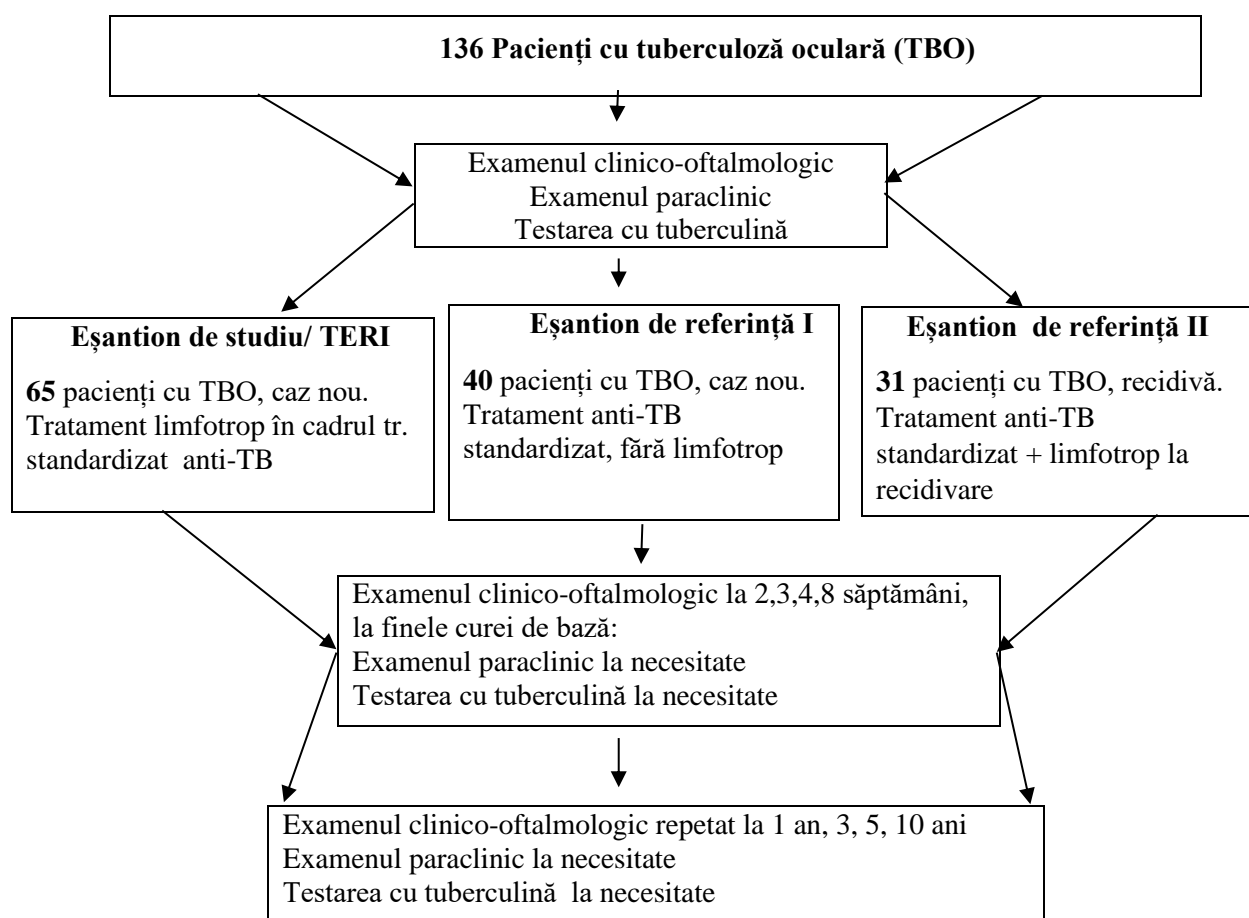


Fig. 2.1. Design-ul studiului

Din 136 de pacienți incluși în cercetare 75 (55,1%) au fost de sex masculin și 61 (44,9%) feminin, cu vârsta cuprinsă între 7 și 77 ani, vârsta medie fiind 30,77 ani (SD±25,3). Raportul bărbați/femei = 1,2/1. Cei mai mulți pacienți sau încadrat în segmentul de vârstă 10 – 14 ani (19,1%), urmează pacienții cu vârsta 35 – 39 ani (13,2%) și 45– 49 ani (11,0%). Dintre 65 pacienți din eșantionul de studiu/TERI, 34 (52,3%) erau bărbați și 31 (47,7%) femei, raportul bărbați/femei

= 1,2/1. Lotul de referință I a inclus 40 pacienți, dintre care 18 (45,0%) bărbați și 22 (55,0%) femei, raportul bărbați/femei = 0,8/1. Dintre 31 pacienți din eșantionul de referință II, 23 (74,2%) erau bărbați și 8 (25,8%) femei, raportul bărbați/femei = 2,8/1 (P=0,000134, p<0,005). Vârsta medie a pacienților eșantionului de studiu a constituit 27,44±8,30, în eșantionul de referință I – 32,90±7,52 și în eșantionul de referință II – 37,73±7,94. Analizând structura grupelor de vârstă recomandate de OMS, s-a evidențiat predominarea pacienților cu vârsta de până la 35 ani: 79 (58,1%) versus 57 (41,9%) (P=0,002777, p<0,005). Pacientele de sex feminin predomină nesemnificativ în segmentele de vârstă 5 – 14 ani, 18 – 24 ani (p>0,005). Distribuția echivalentă pe criteriul sex are loc în segmentele de vârstă 35 – 44 ani (tab.2.1). Astfel putem constata că și bărbații și femeile suferă de tuberculoză oculară practic cu aceeași frecvență în vârsta activă, aptă de muncă. Fetițele sunt mai susceptibile în vârsta perturbărilor hormonale. 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	%	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

Pentru a indica localizarea și extinderea procesului specific ocular s-a operat cu clasificarea folosită pe scară mondială propusă de International Uveitis Study Group, completată de Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN Working Group) și se bazează pe locul procesului inflamator în structurile globului ocular și anexelor sale și pe extinderea acestuia. Include: uveitele anterioare (irita, iridociclita, ciclita anterioară), uveitele intermediare (pars planita, ciclita posterioară, hialita), uveitele posterioare (coroidita, corioretinita focală, multifocală, diseminată, difuză, retinita, neuroretinita) și panuveita [81]. În 2005 SUN Working Group reiterează recomandarea folosirii clasificării anatomice. Tot atunci, acuitatea vizuală (AV) s-a inclus în definiția standard de rezultat al inflamației oculare.

În studiu am folosit clasificarea anatomică, specificând agentul etiologic și folosind acuitatea vizuală ca rezultat standard drept criteriu de eficacitate al tratamentului. Pentru a defini extinderea procesului tuberculos ocular s-a folosit tradițional în oftalmoftiziatrie enumerarea în formularea diagnosticului a tuturor straturilor oculare implicate în procesul specific inflamator. Prin procesul diagnosticului diferențial s-au exclus alte etiologii ale inflamației oculare.

2.2. Metode de investigare

Toți pacienții din studiu au fost investigați după un plan unic pentru stabilirea diagnosticului de tuberculoză oculară conform Protocolului Clinic Național-123 „Tuberculoza la adult” și Protocolului Clinic Național-55 „Tuberculoza la copil” cu acordul pacienților și părinților acestora, în cazul minorilor [140,141].

Au fost evaluate rezultatele: 1) informații generale și socio-demografice 2) datele anamnestice (debutul simptomelor, durata, evoluția, tratamente precedente și eficacitatea lor, boli asociate, factori de risc); 3) rezultatele examenului clinic; 4) tuberculinodiagnostica; 5) rezultatele examenului de laborator.

Examinarea clinico-oftalmologică a persoanelor cu suspecție TBO: examenul de ansamblu al globului ocular, determinarea AV și corecția viciilor de refracție, verificarea percepției cromatice, biomicroscopia cu fluoresceină, oftalmoscopia cu pupila largă, examenul vitrosului, schiascopia, refractometria, tonometria, câmp vizual.

Studiul clinic a cuprins analiza acuzelor pacientului, analiza istoricului evoluției maladiei actuale, examenul oftalmologic standard. Statutul oftalmologic a fost apreciat la depistare, pe parcursul, la sfârșitul tratamentului și în perioada îndepărtată 1 an, 2, 3 – 10 ani.

Examenul oftalmologic

Aprecierea AV

S-a determinat AV centrală monoculară la distanță, folosind optotipul Sivțev- Lupan-Rusu cu litere sau desene, principiul fiind același. Dimensiunile literelor/obiectelor de pe fiecare linie variază gradat de la o AV minimă -1/10 (0,1) la una maximă 1,0 - 2,0. Optotipul se citește în ordine, de la caracterele mari la cele mai mici. Ultimul rând a fost considerat dacă s-au recunoscut jumătate plus 1 din numărul total de litere. O altă cuantificare a AV pentru valori sub 1/10 este aceea exprimată în metri numără degetele (mnd). Degetele de la o mână sunt văzute de un subiect emetrop cu AV = 1,0 (unitate) de la 50 m și grosimea degetelor este aproximativ egală cu grosimea literelor mari de la optotipul standardizat (AV de 1/10 este echivalentă cu 5 mnd).

Dacă subiectul nu poate număra degetele nici de la 10 cm (pentru care AV = 1/500) atunci i se cere să perceapă mișcările mâinii (pmm). Dacă le percepe, va avea notificată AV =

pmm. Dacă nu poate percepe mișcările mâinii se solicită să vadă lumina oftalmoscopului proiectată pe ochiul examinat. Dacă o vede și indică corect direcția (lumina este proiectată ca venind din sus, din jos, de la stânga, de la dreapta), are AV = plc (percepe luminii certă). Dacă vede lumina și nu indică corect direcția, are AV = pl incertă. Dacă nu vede lumina, are AV = fpl (fără percepție luminoasă).

Examenul globului ocular în ansamblu

Examenul de ansamblu al globului ocular a urmărit aprecierea dimensiunilor acestuia, poziționarea și motilitatea lui și ale anexelor oculare. În cadrul lui am realizat testarea sensibilității corneene prin investigarea reflexului corneopalpebral de clipire, pentru diferențierea/excluderea patologiilor virale ale corneei, caracterizate prin hipoestezie și anestezie. În keratitele TB sensibilitatea corneei este păstrată.

Biomicroscopia

Examenul biomicroscopic s-a realizat la lampa cu fantă model Carl Zeiss cu puterea de mărire 20-40X. Acesta permite examinarea structurilor polului anterior ocular pe secțiuni precum și localizarea aspectelor constante în profunzime. La această etapă s-a realizat starea sclerei, conjunctivei și structurilor subiacente, limbului sclero-cornean (necesar în episclerite, sclerite tuberculoase), a corneei – starea epitelului, modificări de grosime și transparență, existența infiltratelor, pigmentărilor, localizarea lor în funcție de adâncime, apariția vaselor noi formate, strierea membranei Descemet (keratite, kerato-uveite, uveite anterioare), a irisului – desen irian șters, edem, evidențierea vaselor iriene, fulgi pigmentari, fibrină (irită, iridociclită), a pupilei, care în condiții normale este rotundă, centrală, mobilă, a camerei anterioare – profunzimea și conținutul, a cristalinului – depuneri de pigment, fibrină, modificări de poziție și transparență (irită, iridociclită, panuveită, cataractă complicată), a vitrosului anterior – transparența, simptomul Tyndall. Examinarea biomicroscopică a polului anterior a fost completată prin utilizarea colorantului fluoresceina sodică 2%, care se fixează pe zonele cu pierderi de substanță epitelială ale suprafeței corneo-conjunctivale (diagnosticul diferențial cu afecțiunile virale).

Investigarea refracției oculare

Investigarea refracției oculare a fost realizată prin schiascopie (retinoscopie) și refractometrie. Principiul metodei este emetropizarea ochiului examinat prin plasarea în fața acestuia a unor lentile corectoare de o valoare determinată. Instrumentele cu care s-a realizat schiascopia sunt: oglinda schiascopică și un set de lentile corectoare, schiascopice. Examinarea s-a efectuat sub cicloplegie completă pentru suprimarea acomodăției. S-a administrat atropină 0,5 sau 1%, câte 2 administrări. Cicloplegia apare în 30 minute. Refractometria

s-a realizat la o parte din pacienți după paralizia completă a acomodatiei, cu refractometrul Karl Zeiss JENA 60-G054e.

Examinarea vitrosului și a FO a fost realizată prin:

Oftalmoscopia directă - cu o lentilă de + 10 D Când câmpul pupilar se colorează uniform în roșu, mediile oculare retropupulare sunt transparente și permit examinarea în bune condiții a FO. Opacitățile mediilor apar la vizualizarea cu +10D ca pete întunecate pe câmpul roșu pupilar. În opacifierea totală a cristalinului pupila devine cenușie. Oftalmoscopia indirectă realizată cu electrocromoscopul Vodolazov și oftalmoscopul cu fibră optică. Imaginea FO este răsturnată și inversată lateral, stereoscopică și mărită. Oftalmoscopia s-a realizat obligatoriu pe pupilă largă.

Măsurarea presiunii intraoculare

Presiunea intraoculară este presiunea exercitată de conținutul globului ocular asupra pereților săi flexibili și elastici. Aprecierea PIO s-a realizat prin metodă instrumentală - tonometrie. S-a practicat tonometria prin indentație, al cărei principiu este măsurarea indentației corneene produsă de o anumită forță de greutate. S-a folosit tonometrul Maclacov-Filatov. Profunzimea indentației corneene este citită pe scala gradată Poleak. Măsurarea PIO s-a realizat după anestezia locală cu Dicaină 1,0% și după contrastarea filmului lacrimal cu colargol și glicerină. PIO normală statistic este cuprinsă între 10 - 21 mmHg. Sunt acceptate ca normale variații între 2 - 6 mmHg la curba nictemerală, diferențele peste 8 mmHg între valori fiind considerate pozitive pentru diagnosticul glaucomului. Diferențe ale valorilor PIO la cei doi ochi de peste 5 mmHg sunt de asemenea considerate pozitive, în cadrul diagnosticului glaucomului, în cazul TBO – glaucomului secundar postinflamator.

Explorări oftalmologice complementare

Dintre explorările oftalmologice complementare am practicat determinarea câmpului vizual și aprecierea simțului cromatic.

Câmpul vizual (CV) monocular este acea porțiune din spațiu care este percepută de un ochi atunci când acesta fixează o țintă situată drept înaintea. Principiul metodei: în timp ce ochiul examinat fixează o țintă centrală (situată drept înaintea la o distanță menținută fixă pe tot parcursul examinării) se prezintă acestuia ținte-test, standardizate ca mărime, luminozitate și culoare, pe un fondal de asemenea standardizat ca luminozitate și culoare. Am utilizat pentru explorarea câmpului vizual perimetria cinetică realizată pe perimetrul cu cupolă Goldmann. Limitele medii normale ale CV monocular sunt: superior 45 - 55 °, nazal 50 - 60°, inferior 60 - 70 ° și temporal 80-90°. În interiorul CV normal se găsește pata oarbă - un scotom absolut fiziologic de formă ovală vertical, de 5 - 6° lățime pe orizontală și 7°pe verticală, situată temporal

de punctul de fixație, între 10 - 20° și puțin sub meridianul orizontal. Scopul investigației – identificarea deficitelor de câmp, cum ar fi: 1) scotoamele, arii caracterizate de o funcție vizuală scăzută (scotoamele relative) sau absentă (scotoamele absolute) situate în interiorul unei arii normale a CV; 2) îngustări sau strâmtorări – afectează CV începând din periferia sa și sunt zone care au pierdut complet sensibilitatea la orice stimul luminos, indiferent de intensitatea acestuia, sunt defecte absolute de CV; 3) depresii sau amputări – afectează CV de asemenea începând din periferie spre centru și sunt zone caracterizate printr-o scădere a sensibilității la stimulii luminoși de intensitate scăzută. Deficitele de câmp susnumite sunt descoperite în corioretinitele TB cu localizări centrale, paracentrală, maculare a focarelor corioretiniene tuberculoase, în glaucomul secundar.

Aprecierea *simțului cromatic* s-a efectuat utilizând tabelele pseudoizocromatice Rabkin. Aceste tabele cuprind planșe pe care sunt reprezentate diferite simboluri (litere, cifre, figuri geometrice, desene) formate din plaje colorate de aceeași tonalitate dar de saturație și luminozitate diferite, simbolurile fiind prezentate pe un fondal cu altă tonalitate dar de aceeași saturație și luminozitate. Subiectul examinat este așezat cu spatele la sursa de lumină și la distanță de 1 m în fața unor planșe test (care astfel sunt uniform luminate), testarea realizându-se monocular. În timp de 15 secunde subiectul trebuie să recunoască simbolul prezentat pe un test. Alterarea simțului cromatic ne sugerează o localizare maculară a procesului TB. Examinarea funcției maculei este importantă pentru alegerea proprie a tuberculostaticilor.

Testarea cu tuberculină: executarea IDR PM cu 2 UT/proba Kohn cu 5 UT intracutan (PIK) cu citirea obligatorie a probei peste 72/48 ore și repetarea examenului oftalmologic pentru evaluarea reacției de focar din partea ochiului afectat. Proba s-a evaluat după următoarele criterii: 1) local – dermal; 2) general; 3) de focar. Existența a minimum două criterii pozitive din trei sunt sugestive pentru diagnosticul de TBO.

Investigații paraclinice clasice:

- a) analiza generală a sângelui;
- b) analiza generală a urinei;
- c) activitatea ALT prin metoda Reitman-Frankel (norma 0,1-0,68mmoli/l);
- d) activitatea AST prin metoda cinetică (norma până la 40Un/l);
- e) proba cu timol prin metoda unificată de sedimentare (norma 0,3-4,0U);
- f) ureea serică prin metoda spectrofotometrică (norma 2,5-7,5 mmoli/l);
- g) creatinina serică prin metoda spectrofotometrică (norma 53-115 mmoli/l);
- h) glucoza prin metoda enzimatică glucozoxidază (norma 3,3-5,5 mmoli/l);
- i) coagulograma;

Tehnici și indicatori de cercetare

RBTL cu fitohemaglutinină, cu utilizarea antigenilor tuberculinei, stafilococului, streptococului, permite de a caracteriza activitatea funcțională a limfocitelor.

ADA ser (norma până la 24 mmoli/l) cu aprecierea dinamicii la provocarea cu IDR cu 2UT (se consideră pozitivă pentru TBO creșterea cu 30% din nivelul inițial).

Indicele leucocitar al reactivității imune [58]

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

unde: MIE – mielocite, CP – celule plasmaticice, NT – neutrofile tinere, NN – neutrofile nesegmentate, NS – neutrofile segmentate, L – limfocite, M – monocite, E – eozinofile, B – bazofile.

La persoanele sănătoase $ILI=0,46$ cu interval valoric $0,35-0,58(\pm 1S)$. Indicele leucocitar al imunoreactivității exprimă o reactivitate scăzută.

Indicele Leucocitar de Intoxicație Kalf-Kalif [230]

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

unde: MIE – mielocite, T – neutrofile tinere, N – neutrofile nesegmentate, S – neutrofile segmentate, CP – celule plasmaticice, L – limfocite, M – monocite, E – eozinofile, B – bazofile.

Valorile normale $0,62 \pm 0,083$, creșterea indicelui indică o creștere a intoxicației.

Indicele de adaptare a organismului [59]

$$IA = \frac{L}{S+2N+3T+Mie}, \quad (3)$$

unde: L – limfocite, S – neutrofile segmentate, N – neutrofile nesegmentate, T – neutrofile tinere, MIE – mielocite.

La persoanele sănătoase valorile normale sunt $0,49$ cu intervalul valoric $0,36 - 0,62 (\pm 1S)$. IA este corelat cu indicii reactivității imunologice și este util în aprecierea orientativă a reacției de adaptare a organismului.

Examen radiologic complex al toracelui (la necesitate al articulației);

Examenul sputei prin microscopia după Ziehl-Neelsen, clasică Lowenstein-Jensen;

Test terapia – până la 1 lună.

La recidivarea procesului – aceleași metode de investigare, la urmărirea la distanță – examen oftalmologic și la necesitate paraclinice.

Toate rezultatele investigațiilor au fost incluse în fișa individuală cu următoarele compartimente:

- Socio-demografic: date generale de identitate, genul, vârsta, domiciliu, mediu rural sau urban de proveniență, nivelul de școlarizare, statut civil, condiții de viață, antrenarea în câmpul muncii.
- Epidemiologic: contact tuberculos, apartenența la un grup de risc, antecedente de TB.
- Clinic: anamneza, debutul bolii, manifestările clinice, diagnosticul clinic, tratamentul etiologic, simptomatic, patogenetic, reacțiile adverse, rezultatul tratamentului.
- Paraclinic: datele examenelor de laborator, imagistice, instrumentale.

2.3. Analiza matematico-statistică

Datele obținute au fost supuse procesării statistice cu ajutorul sistemului SPSS 20,0 prin metode de statistică descriptivă. Rezultatele sunt prezentate ca valori medii \pm deviațiile standard (SD), („p”) sau n (%); frecvența relativă f(r); valoarea Erorii standard (\pm 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 X^2 sau testul exact al lui Fisher (F) pentru compararea proporțiilor.

2.4. Concluzii capitolul 2

1. Conceptul și design-ul cercetării, metodele și tehnicile de investigare au fost bazate pe obiectivele trasate pentru realizarea scopului prevăzut.
2. Lotul de studiu a inclus 136 pacienți cu tuberculoză oculară activă, investigați și tratați în IMSP IFP „Chiril Draganiuc” în perioada 1980 – 2015 cu monitorizarea pacienților pe o perioadă de 10 ani.
3. Criteriile de includere și excludere au stabilit comparabilitatea eşantioanelor.

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

3.1. Caracteristica generală a pacienților incluși în studiu

Studiul relevă rezultatul analizei comparative pe un lot de 136 de bolnavi cu tuberculoză oculară, caz nou și recidivă, cu localizări ale inflamației specifice în toate tunicile globului ocular, repartizați în trei eșantioane conform metodei de tratament. Conform distribuției gender a bolnavilor am constatat o predominare semnificativă a bărbaților (raportul bărbați/femei = 2,8/1, $p < 0,005$) în eșantionul de referință II, care a inclus cazurile recidivă TBO din diferite surse anterioare (TB P, TB EP sau TBO). În eșantionul TERI și eșantionul de referință I, caz nou TBO, se constată o distribuție simetrică, predominare nesemnificativă a bărbaților în eșantionul de studiu, raportul b./f. = 1,2/1, predominare nesemnificativă statistic a femeilor în eșantionul de referință I, raportul b./f. = 0,8/1 ($p > 0,005$). Distribuția pe vârstă a descoperit o predominare nesemnificativă statistic a fetelor printre pacienții copii, raportul bărbați/femei = 0,8/1 și o predominare statistic veridică a bărbaților în segmentul de vârstă 45-65+, raportul bărbați/femei = 2,9/1 ($p < 0,005$).

Majoritatea pacienților sunt din mediu urban – 75 (55,1%) versus rural – 61 (44,9%), ce se datorează probabil densității mai mari a populației și respectiv nivelului mai ridicat de infectare cu MTB, dar și accesibilității mai facile la specialist. Repartizarea conform criteriului de localitate în eșantionul de studiu/TERI arată în felul următor: mediu urban – 32 bolnavi (49,2%), rural – 33 bolnavi (50,8%). În eșantionul de referință I – mediu urban 24 (60,0%) și 16 (40,0%) – din mediul rural. În eșantionul de referință II au fost 19 (61,3%) din mediu urban și 12 (38,7%) din mediu rural, fără diferență veridică statistic ($p > 0,005$).

Repartizarea pe zone geografice în eșantionul de studiu: zona Nord – 9 bolnavi (13,8%), zona Centru – 38 (58,5%), zona Sud – 12 (18,5%); Transnistria – 6 (9,2%). Eșantionul de referință I: zona Nord – au fost 14 bolnavi (35,0%), din zona Centru – 14 bolnavi (35,0%), din zona Sud – 4 bolnavi (10,0%), din Transnistria – 8 bolnavi (20,0%). Eșantion de referință II: zona Nord au fost 7 bolnavi (22,6%), zona Centru – 17 bolnavi (54,8%), zona Sud – 4 bolnavi (12,9%), Transnistria – 3 bolnavi (9,7%) ($p > 0,005$). Per total, pe studiu: zona Nord – 30 pacienți (22,1%), zona Centru – 69 (50,7%), zona Sud – 20 (14,7%), Transnistria – 17 (12,5%). Predomină pacienții cu TBO din zona Centru și Nord a Republicii, unde densitatea și aglomerația populației este mai mare.

Prin anamneză au fost evaluați mai mulți parametri pentru a identifica posibile condiții și factori de risc pentru tuberculoza oculară.

Investigarea statutului matrimonial a descoperit următoarea situație: eșantionul TERI, căsătorit – 18 (66,0%), celibatar – 11 (36,7%), văduv – 1 (3,3%). În eșantionul de referință I – 33 căsătoriți (89,2%) și 4 celibatari (10,8%). În eșantionul de referință II au fost 23 căsătoriți (88,5%) și 3 celibatari (11,5%). Majoritatea pacienților din loturile de referință au statut de persoană căsătorită ($p > 0,005$). Lipsa familiei nu poate fi considerată o condiție nefavorabilă în apariția patologiei TB oculare. În eșantionul TERI ultimii depistați și înrolați în studiu sunt copii cu TBO, cu diferență statistică veridică, $\chi^2=38,14$, $p < 0,005$, ce indirect confirmă fenomenul „întineririi” patologiei.

Conform criteriului de ocupație în eșantionul TERI sunt: elev 33 (52,3%) și student 2 (3,1%); casnică – 1 (1,5%); agricultor – 2 (3,1%); muncitor necalificat – 4 (6,2%); muncitor calificat – 6 (9,2%); intelectual – 5 (7,7%); funcționar – 2 (3,1%); pensionar – 2 (3,1%). În eșantionul de referință I: elev - 3 (7,5%), casnică – 1 (2,5%), muncitor necalificat – 8 (20,0%), muncitor calificat – 14 (35,0%), intelectual – 5 (12,5%), funcționar – 1 (2,5%), lucrător medical în ftiziatrie – 3 (7,5%), pensionar – 4 (10,0%), ofițer poliție, armată – 1 (2,5%). Eșantionul de referință II: elev – 6 (22,6%), casnică – 2 (6,5%), muncitor necalificat – 6 (19,4%), muncitor calificat – 11 (35,5%), intelectual – 4 (12,8%), ofițer poliție, armată – 1 (3,2%). Ponderea cea mai mare o au copiii elevi (32,4%). Dintre ocupațiile profesionale predomină muncitorii calificați (22,8%) și muncitorii necalificați (13,2%), reprezentanții sferei intelectuale (10,3%) fără diferență veridică statistic între loturi ($p > 0,005$). Solicitarea intensă a organului vizual în perioada lui de creștere apare ca factor de risc în afectarea lui specifică. Ponderea mare a copiilor 36 (83,7%) de vârsta 7-14 ani ridică problema posibilei complicații postvaccinale a afecțiunii oculare TB la aceștia, $\chi^2=38,14$, $p < 0,005$.

În eșantionul TERI au fost 4 bolnavi copii care la depistarea procesului specific inflamator ocular au fost diagnosticați cu BCG-ită: depistați: 23.11.94; 22.04.98; 16.10.95; 09.10.03. Un bolnav diagnosticat cu complex tuberculos primar, depistat 13.11.97. Eșantionul de referință I – 1 bolnav cu complex tuberculos primar, depistat 20.12.93. Eșantionul de referință II – 1 bolnav cu complex tuberculos primar, depistat 05.02.80. Majoritatea copiilor cu TBO 35 (83,3%) au fost diagnosticați de medicul ftiziopneumolog cu infecție tuberculoasă ($p < 0,005$).

Condițiile de mediu au fost relatate ca adecvate de 59 bolnavi (90,8%) din eșantionul TERI, 38 (95,0%) din eșantionul de referință I și 29 (93,5%) din eșantionul de referință II. Condițiile de trai, locuința au fost declarate satisfăcătoare de 53 (81,5%) și nesatisfăcătoare de 12

bolnavi (18,5%) din eșantionul TERI; respectiv – 37 (92,5%) și 3 (7,5%) din eșantionul de referință I; 27 (87,1%) și 4 (12,9%) din eșantionul de referință II ($p > 0,005$ între eșantioane).

Majoritatea pacienților din toate loturile provin din mediu și condiții de trai satisfăcătoare, nu aparțin păturii social vulnerabile, fără diferență statistică între eșantioane .

Dintre factori de risc în eșantionul TERI s-au menționat: contact noxe – 7 bolnavi (10,8%), factori stres – 31 bolnavi (47,7%), efort vizual – 48 bolnavi (73,8%). Eșantionul de referință I contactul cu noxe l-au declarat 16 bolnavi (40,0%), factori stres au menționat 17 (42,5%), existența efortului vizual – 19 (47,5%). Eșantionul de referință II: noxe – 10 (32,3%), factori stres – 9 (29,0%), efort vizual - 18 (58,1%). Cel mai des menționat factor de risc a fost efortul vizual în 85 cazuri (62,5%), cu diferență statistic veridică între Eșantion TERI și cele de referință ($\chi^2=7,67$, $p < 0,005$), urmat de factori stres în 57 (41,9%) și contact noxe – 33 (24,3%). În eșantionul de referință II „contactul cu noxe” se situează pe locul doi după „efortul vizual”, fără diferență statistic veridică ($\chi^2=3,01$, $p > 0,005$) între loturi.

Conform modalității debutului bolii, bolnavii din eșantionul TERI s-au divizat în: debut subacut – 30 cazuri (46,2%), debut lent – 35 (53,8%). În eșantionul de referință I: debut subacut – în 18 cazuri (45,0%), lent – 22 (55,0%). Eșantionul de referință II: debut subacut – 14 cazuri (45,2%), lent – 17 (54,8%). În toate eșantioanele din studiu predomină pacienții cu debutul lent, insidios al inflamației specifice oculare ($\chi^2=0,81$, $p > 0,005$).

Investigația circumstanțelor de debut a stabilit în eșantionul TERI: lipsa de corelație în 49 cazuri (75,4%), apariția procesului inflamator ocular după un traumatism accidental – 6 cazuri (9,2%), după inflamație generală – 9 (13,8%), inflamație de vecinătate – 1 (1,5%). Eșantionul de referință I: lipsa de corelație – 27 (67,5%); traumatism accidental – 1 (2,5%); traumatism chirurgical – 1 (2,5%); inflamație generală – 7 (17,5%); inflamație de vecinătate – 2 (5,0%); surmenaj fizic – 1 (2,5%), caracter sezonier – 1 (2,5%). În eșantionul de referință II lipsa de corelație – 23 cazuri (74,2%), traumatism accidental – 1 (3,2%), inflamație generală – în 3 (9,7%), inflamație de vecinătate – în 2 (6,5%), surmenaj fizic – 1 (3,2%), vaccinare BCG – 1 (3,2%), fără diferență statistică între eșantioane ($\chi^2=15,11$, $p > 0,005$).

Cel mai des pacienții cu TBO nu pot identifica circumstanțe de debut ale afecțiunii oculare. Dintre cele identificate ca precedente îmbolnăvirii, cele mai frecvente sunt inflamația intercurrentă cu debalansarea statutului imun și traumatismul accidental al organului văzului.

După metoda de depistare bolnavii din eșantionul TERI s-au repartizat în felul următor: „la adresare” – 60 bolnavi (92,3%), „control medical” – 5 (7,7%). Eșantionul de referință I: prin metoda „la adresare” – 36 (90,0%), versus „control medical” – 2 (10,0%). Eșantionul de referință II: „la adresare” – 27 (87,1%), „control medical” – 2 (6,5%), histologic – 2 (6,5%). Majoritatea

bolnavilor cu TBO din toate loturile sunt depistați prin metoda pasivă „la adresare”. ($\chi^2=7,13$, $p>0,005$)

Durata de la apariția primelor simptome oculare și până la stabilirea etiologiei procesului inflamator s-a extins în eșantionul TERI de la 0,5 luni – 3 cazuri (4,8%), până la 132 luni (11 ani) – 1 caz (1,6%). Durata medie – $17,25 \pm 3,48$ luni, adică 1,44 ani. Eșantionul de referință I: de la 0,5 luni – 1 caz (2,5%) până la 240 luni (20 ani) – 1 caz (2,5%). Durata medie de la debut la diagnosticare a alcătuit $21,5 \pm 9,69$ luni (1,63 ani). În eșantionul de referință II respectiv de la 0,5 luni – 2 cazuri (6,4%), până la 300 luni (25 ani) – 1 caz (3,2%). Durata medie de la debut la diagnosticare a fost $51 \pm 12,43$ luni (4,25 ani).

Durata tratamentului specific în eșantionul de studiu a fost de 6 luni – 65 cazuri (100%), Durata medie a constituit 6,0 luni. Durata tratamentului în eșantionul de referință I s-a extins de la 6 luni – 20 cazuri (2,5%) până la 11 – 1 caz (2,5%). Durata medie – 6,8 luni. Durata tratamentului în eșantionul de referință II s-a extins de la 8 luni – 30 cazuri, până la 12 – 1 (3,2%). Durata medie – 8,1 luni.

La pacienții din eșantionul de referință II la depistare au fost identificată recidivarea TBO. Surse posibile identificate: recidivarea procesului tuberculos din TB oculară în 9 cazuri (29,0%); din TB pulmonară (TB P) – 17 cazuri (54,8%); din TB extrapulmonară (TB EP) – 5 caz (16,1%). Per total la pacienții din studiu s-au diagnosticat recidive din TB P 17 cazuri (12,5%), din TBO 9 cazuri (5,9%) și TB EP 5 cazuri (3,6%). La pacienții cu tuberculoză oculară mai des exacerbarea are loc din organele respiratorii ($\chi^2=13,0$, $p>0,005$). Ponderea recidivelor din TBO este analogică cu cea reflectată în literatura de specialitate (30%).

BCG-ita la copiii înrolați în eșantionul TERI a fost diagnosticată în 4 cazuri (6,2%). Complex tuberculos primar - câte 1 caz în fiecare din eșantioane. Cu infecție tuberculoasă au fost diagnosticați restul copiilor incluși în studiu, aceasta fiind o condiție obligatorie în instalarea diagnosticului de tuberculoză oculară la pacienții din acest segment de vârstă.

Contact cu bolnav de tuberculoză în eșantionul TERI declară 3 pacienți (4,6%), direct – 1 caz (1,5%), indirect – 2 (3,1%). În eșantionul de referință I – 2 cazuri (3,1%), indirect. În eșantionul de referință II – 3 cazuri (9,7%), în 2 – direct și într-un caz indirect ($\chi^2=1,81$, $p>0,005$). Majoritatea pacienților cu TBO nu cunosc sau neagă contact cu bolnav de tuberculoză. Acest fapt poate fi explicat prin perioada mare de timp caracteristică TBO de la infectare la debutul bolii și la diagnosticare.

Din afecțiuni oculare anterioare în eșantionul TERI la 31 bolnavi (47,69%) s-au înregistrat: sclerită – 2 cazuri (3,1%), keratită – 7 (10,8%), kerato-conjunctivită – 3 (4,6%), kerato-uveită – 1 (1,5%), iridociclită – 2 (3,1%), uveită – 8 (12,3%), corioretinită – 8 (12,3%). În eșantionul de

referință I, la 24 cazuri (60,0%) au fost în antecedente: sclerită – 1 caz (2,5%), keratită – 7 cazuri (17,5%); kerato-conjunctivită – 4 (10,0%); kerato-uveită 1 (2,5%), iridociclită – 1 (2,5%), uveită – 4 (10,0%), corioretinită 6 (15,0%). În eșantionul de referință II în 21 cazuri (67,7%): sclerită – 3 (9,7%), keratita – 6 (19,4%), kerato-conjunctivită – 1 (3,2%), kerato-uveită – 1 (3,2%), iridociclită – 4 (12,9%), uveită – 4 (12,9%), corioretinită – 2 (6,5%). Practic în jumătate de cazuri, oftalmologii rețelei generale diagnostichează corect localizarea inflamației intraoculare, dar aceasta “maschează” pe timp îndelungat etiologia adevărată a procesului patologic. Este insuficientă vigilența în privința etiologiei TB pentru un diagnostic și tratament oportun.

Un factor de risc important pentru dezvoltarea TB active de orice localizare este prezența patologiilor asociate. Din afecțiuni colaterale la bolnavii din eșantionul TERI s-au consemnat: afecțiuni hepatobiliare – 21 bolnavi (32,3%), cardiovasculare – 4 (6,2%), respiratorii – 17 (26,2%), osteoarticulare – 1 (1,5%), urogenitale – 4 (6,2%), boli sistemice – 3 (4,6%), boli psihice – 2 (3,1%), neurologice – 10 (15,4%), toxoplasmoză – 1 (1,5%). În eșantionul de referință I au fost determinate: afecțiuni hepatobiliare – 12 (30%), cardiovasculare – 5 (12,5%), respiratorii – 3 (7,5%), osteoarticulare – 1 (2,5%), urogenitale – 3 (7,5%), șistemice – 2 (5,0%), neurologice – 4 (10,0%), toxoplasmoză – 1 (2,5%). În eșantionul de referință II s-au diagnosticat patologii ale sistemului hepatobiliar – 11 cazuri (35,5%); cardiovascular – 5 (16,1%), respirator – 4 (12,9%), osteoarticular – 3 (9,7%), urogenital – 5 (16,1%), afecțiuni dermatologice – 1 (3,2%), sistemice – 2 (6,1%), alergice – 1 (3,2%), neurologice – 8 (25,8%), diabet zaharat – 1 (3,2%), patologii otorinolaringologice – 1 (3,2%) (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%
osteoarticulare	1,5%	2,5%	9,7%	toxoplasmoză	1,5%	2,5%	
urogenitale	6,2%	7,5%	16,1%	dermatologice			3,2%
sistemice	4,6%	5,0%	6,1%	orl			3,2%

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

Printre pacienții cu tuberculoză oculară din toate loturile predomină patologia sistemului hapatobiliar, veridic statistic în eșantion RII, ce sugerează o insuficiență a funcțiilor de auto dezintoxicare și reacțiilor de adaptare ale organismului. În eșantion TERI și Referință II, fără a atinge diferență statistic veridică, se manifestă afecțiunile respiratorii și osteoarticulare.

3.2. Aspectele clinice ale bolnavilor de tuberculoză oculară

Utilizarea clasificării anatomice a uveitelor elaborate de IUSG, aprobate de SUN Working Group și IOIS a permis formarea loturilor similare de studiu și analiza adecvată a parametrilor la pacienți cu afectări identice ca localizare și extindere a procesului specific ocular.

În eșantionul de studiu au fost incluși 65 pacienți (85 ochi afectați) cu diagnoza de TB oculară de diferite localizări: keratită tuberculoasă – 7 bolnavi, 8 ochi afectați (10,7%), kerato-uveită – 12 bolnavi, 17 ochi (17,5%), uveită – 21 bolnavi, 28 ochi (32,3%), corioretinită – 19 bolnavi, 26 ochi (29,2%), sclero-uveită – 4 bolnavi, 4 ochi (6,2%), sclero-kerato-uveită – 2 bolnavi, 2 ochi (3,1%).

În eșantionul de referință I au fost încadrați 40 pacienți (51 ochi afectați) cu următoarele localizări ale procesului tuberculos ocular: keratita – 6 bolnavi, 7 ochi (15,0%), kerato-uveită – 5 bolnavi, 7 ochi (12,5%), uveită – 9 bolnavi, 10 ochi (22,5%), corioretinită – 13 bolnavi, 20 ochi (32,5%), sclero-uveită – 2 bolnavi, 2 ochi (5,0%), sclero-kerato-uveită – 5 bolnavi, 5 ochi (12,5%).

Eșantionul de referință II – 31 pacienți (40 ochi afectați): keratită – 2 bolnavi, 3 ochi (6,5%), kerato-uveită – 9 bolnavi, 11 ochi (29,0%), uveită – 12 bolnavi, 15 ochi (38,7%), corioretinită – 5 bolnavi, 7 ochi (16,1%), sclero-uveită – 1 bolnav, 1 ochi (3,2%), sclero-kerato-uveită – 2 bolnavi, 3 ochi (6,4%). Fără diferență veridică statistic pe diagnoze în loturi, ce demonstrează comparabilitatea lor ($\chi^2= 31,21$, $p>0,005$).

Localizările TBO depistate la pacienții din studiul actual în comparație cu localizările din perioada 1965-1975, conform dărilor de seamă a cabinetului de oftalmoftiziatrie, descoperă creșterea ponderii inflamației polului anterior al globului ocular și uveitelor, comparativ cu corioretinitile [199] (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

Formele cu implicarea a mai multor straturi oculare au o tendință de creștere și sunt specifice pentru TBO .

Pacienții au prezentat la depistare următoarele *complicații*, eșantionul TERI: cataractă complicată– 8 cazuri, 12 ochi (12,3%), glaucom secundar – 2 cazuri, 2 ochi (3,1%), leucom cornean – 2 cazuri, 2 ochi (3,1%), cicatrice retiniană – 22 cazuri, 29 ochi (33,8%), asociere de

glaucom și cataractă – 1 caz, 1 ochi (1,54%), retinovasculită – 2 cazuri, 4 ochi (3,1%). În eșantionul de referință I: cataractă complicată – 2 bolnavi, 3 ochi (5,0%); glaucom secundar – 1 bolnav, 1 ochi (2,5%); leucom cornean – 2 bolnavi, 4 ochi (5,0%); cicatrice retiniană – 14 bolnavi, 21 ochi (35,0%); asociere de glaucom și cataractă complicată – 2 bolnavi, 3 ochi (5,0%). În eșantionul de referință II: cataractă complicată – 1 bolnav, 1 ochi (3,2%), leucom cornean – 4 bolnavi, 5 ochi (12,9%), cicatrice retiniană – 6 cazuri, 8 ochi (19,4%); anoftalm – 2 bolnavi, 2 ochi (6,5%). Inflamația tuberculoasă oculară debutează preponderent lent, insidios în toate eșantioanele. Se manifestă o tendință de predominare a cataractei complicate printre complicațiile la depistare ($\chi^2=19,92$, $p>0,005$).

Datele anamnestice au permis evidențierea succesiunii simptomelor în câteva combinații diferite, eșantionul TERI: „durere, congestie, scăderea AV” – 26 cazuri (40,0%), „scăderea AV” – 25 cazuri (38,5%), „scăderea AV, durere, congestie, fotofobie” – 7 cazuri (10,8%), „fotofobie, lăcrimare, congestie, durere, scăderea AV” – 3 cazuri (4,6%), „congestie, scădere AV” – 2 cazuri (3,1%), „congestie, infiltrație sclerală” – 2 cazuri (3,1%).

Eșantionul de referință I: “durere, congestie, scădere AV” – 12 cazuri (30,0%), „scăderea AV” – 12 cazuri (30,0%), „congestie, scăderea AV” – 7 cazuri (17,5%), „fotofobie, lăcrimare, congestie, durere, scăderea AV” – 5 cazuri (12,5%), “congestie, infiltrație sclerală” - 4 cazuri (10,0%).

Eșantionul de referință II: „durere, congestie, scăderea AV” – 18 cazuri (38,1%), „scăderea AV” – 6 cazuri (39,3%), „scăderea AV, congestie, fotofobie” – 3 cazuri (9,7%), „congestie, scăderea AV” – 2 cazuri (6,5%), „congestie, infiltrație sclerală” – 1 caz (3,2%), „fotofobie, lăcrimare, congestie, durere, scăderea AV” – 1 caz (3,2%). Succesiunea simptomelor între eșantioane nu atinge diferență statistic veridică ($\chi^2=11,90$, $p>0,005$).

Cel mai des printre pacienții cu TBO se înregistrează combinația de simptome „durere, congestie, scăderea AV” și „scăderea AV” comparativ cu celelalte variante, cu veridicitate statistică ($\chi^2=22,90$, $p<0,005$).

Tablou clinic scund-manifest, cu instalare neobservată ar putea explica adresarea întârziată și respectiv depistarea tardivă, cu instalarea schimbărilor morfologice deseori ireversibile în ochiul afectat. Evoluția manifestărilor clinice în eșantionul de studiu a fost: continuă – 14 cazuri (21,5%), intermitentă – 23 cazuri (35,4%), progresivă în 28 cazuri (43,1%), eșantionul de referință I: continuă în 9 cazuri (22,5%), intermitentă – 21 cazuri (52,5%), progresivă 10 cazuri (25,0%), eșantionul de referință II: continuă – 6 cazuri (19,4%), intermitentă – 12 cazuri (38,7%), progresivă – 13 cazuri (41,9%). Modalitatea intermitentă a evoluției manifestărilor clinice la o mare parte din pacienți, 35,4% - 52,5%, își are și ea aportul în adresarea tardivă și depistarea

formelor avansate ale inflamației specifice și este fără diferență statistic veridică între loturi. ($\chi^2=10,45$, $p>0,005$)

Efectul tratamentului nespecific anterior, eșantionul TERI: lipsa – 29 cazuri (44,6%), pozitiv neînsemnat – 17 cazuri (26,2%), pozitiv moderat – 5 cazuri (7,7%), pozitiv pronunțat – 1 caz (1,5%), $\chi^2=10,71$, $p>0,005$; eșantionul de referință I: lipsa eficacității – 18 cazuri (45%), pozitiv neînsemnat – 9 cazuri (22,5%), pozitiv moderat – 9 cazuri (22,5%), pozitiv pronunțat – 2 cazuri (10,0%), $\chi^2=0,39$, $p>0,005$; eșantionul de referință II: lipsa 9 cazuri (29,0%), pozitiv neînsemnat – 11 cazuri (35,5%), pozitiv moderat 9 cazuri (29,0%), și pozitiv pronunțat – 2 cazuri (6,5%), $\chi^2=0,05$, $p>0,005$.

Lipsa eficacității tratamentului antibacterian nespecific sau eficacitatea lui pe termen scurt este un criteriu de diagnostic în favoarea inflamației specifice oculare, care trebuie luat în considerare.

Din simptomele pe care le prezentau pacienții la adresare, ca dominant a fost evidențiat în descreștere: Eșantionul TERI: scăderea AV – 40 cazuri/ 53 ochi (61,5%), durere oculară – 17/ 21 ochi (26,2%), congestie oculară – 7/ 9 ochi (10,8%), alte manifestări – 1/ 2 ochi (1,5%).

Eșantionul de referință I: scăderea AV – 19 cazuri/ 28 ochi (48,7%), durere oculară – 11 cazuri, 12 ochi (28,2%), congestie oculară – 5 cazuri, 5 ochi (12,8%), alte manifestări – 4 cazuri, 4 ochi (10,3%).

Eșantionul de referință II: scăderea AV – 16 cazuri, 20 ochi (51,6%), dureri oculare – 11 cazuri, 14 ochi (35,5%), congestie oculară – 4 cazuri, 6 ochi (12,9%). Așa dar, majoritatea pacienților (48,7% – 61,5%) determină ca simptom dominant scăderea AV, care se instalează deseori lent, se manifestă tardiv și se descoperă ocazional și nu atinge diferență statistic veridică între loturi, $\chi^2=11,21$, $p>0,005$.

AV a fost scăzută monocular în eșantionul TERI în 45 cazuri (69,2%) și la ambii ochi – în 18 cazuri (27,7%). Eșantionul de referință I AV scăzută la 1 singur ochi – în 29 cazuri (72,5%), AV scăzută la ambii ochi – 6 cazuri, 12 ochi (17,6%). Eșantionul de referință II: scăderea AV la un ochi – 24 cazuri (82,8%), dintre care 2 bolnavi cu 1 ochi enucleat, scăderea AV la ambii ochi – 5 cazuri (17,2%). AV scăzută monoocular predomină în toate trei eșantioane, $\chi^2=31,14$, $p>0,005$.

Pacienții au declarat modalitatea scăderii AV în eșantionul de studiu – subacută în 23 cazuri (35,4%) și treptată în 40 cazuri (61,5%). O scădere AV tranzitorie a raportat un bolnav (1,5%) și constantă – 62 bolnavi (95,4%). Eșantionul de referință I: AV a scăzut subacut în 11 cazuri (34,4%) și treptat în 21 cazuri (65,6%). În 32 cazuri (80,0%) scăderea AV a fost constantă. Eșantionul de referință II: scăderea subacută a AV a fost înregistrată în 14 (45,2%), treptată – 15

(48,4%). Scăderea constantă a fost la 29 bolnavi (93,5%). În toate eşantioanele predomină AV constant în scădere, $\chi^2= 23,08$, $p>0,005$.

Acuze din partea polului anterior au fost raportate în eşantionul TERI: dureri oculare total 36 bolnavi (55,4%): în 34 cazuri (52,3%) cu caracter local și în 2 (3,1%) cu iradiere. Eşantionul de referință I – în 23 (57,5%): în 22 (55,0%) - caracter local, într-un caz (2,5%) – cu iradiere. Eşantionul de referință II – 23 bolnavi (74,2%) : caracter local – 21 (67,4%), cu iradiere – 2 (6,5%).

Acuzele de dureri oculare cu caracter local și de regulă de intensitate medie sau ușoară sunt caracteristice pentru pacienții din toate loturile de studiu ($\chi^2= 39,08$, $p>0,005$).

Des pacienții le deosebesc cu dificultate de senzația de disconfort sau jenă oculară. Acuze de jenă oculară în eşantionul TERI – 19 cazuri (29,2%), eşantionul de referință I – 5 (12,5%), eşantionul de referință II – 1 (3,2%) ($\chi^2= 3,87$, $p<0,005$). Acuze de senzație de corp străin în eşantionul TERI – 8 cazuri (12,3%), eşantionul de referință I – 2 (5,0%). În eşantionul de referință I au fost prezente acuze de senzație de înțepături – 3 cazuri (7,5%). În eşantionul de referință II acuze de uscăciune oculară – 1 caz (3,2%).

Așa dar, 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. Mai mult se „găsește” la controlul oftalmologic instrumental, decât sunt prezentate acuze.

Simptomul *congestiei* conjunctivale a fost raportat în eşantionul de studiu în 37 cazuri (56,9%), eşantionul de referință I – 24 cazuri (60,0%), eşantionul de referință II – 25 cazuri (80,6%) ($p>0,005$). Congestia conjunctivei după localizare a fost eşantionul TERI: difuză în 13 cazuri (20,0%), perilimbală – 21 cazuri (32,3%), un sector/locală – 4 cazuri (6,2%). Eşantionul de referință I: caracter difuz în 11 cazuri (27,5%), perilimbală în 9 cazuri (22,5%) și un sector/locală – 4 cazuri (10,0%). Eşantionul de referință II: difuză – 18 cazuri (58,1%), perilimbală/perikeratic – 5 cazuri (16,1%), un sector/locală – 2 cazuri (6,5%). Congestia conjunctivei după intensitate a fost în eşantionul TERI: minoră – 2 bolnavi (3,1%), intensitate medie – 19 (29,2%), intensă – 17 (26,2%). Eşantionul de referință I: minoră – 1 caz (2,5%), medie – 17 (42,5%), intensă – 6 (15,0%). Eşantionul de referință II: minoră în 2 cazuri (3,2%), intensitate medie – 14 (45,2%), intensă – 9 (29,0%).

Congestia conjunctivei la majoritatea pacienților cu TBO cu localizarea în polul anterior al organului vizual din cele trei loturi are caracter difuz sau perilimbal, de intensitate medie ($\chi^2= 37,03$, $p>0,005$). Ea are un aspect de stază, cianotică, nu este „aprinsă” la culoare, cum sunt, de exemplu, afecțiunile reumatice oculare.

La examenul oftalmologic primar bolnavii prezentau următoarele acuze:

- scăderea AV: eşantionul de studiu – 60 cazuri (92,3%), eşantionul de referință I – 35 bolnavi (82,5%), Eşantionul de referință II – 29 cazuri (93,5%) $\chi^2= 3,22$, $p>0,005$.

- dureri oculare: eşantionul TERI– 35 cazuri (53,8%), eşantionul de referință I – 24 cazuri (60,0%), eşantionul de referință II – 22 cazuri (71,0%) $\chi^2= 2,13$, $p>0,005$.

- caracterul durerilor: eşantionul TERI – local 8 cazuri (22,9%) și ciliare – 27 cazuri (77,1%), eşantionul de referință I – local 10 cazuri (25,0%), cu iradiere – 2 cazuri (5,0%), ciliare – 12 cazuri (30,0%), eşantionul de referință II – local 3 cazuri (9,7%), cu iradiere 1 caz (3,2%) , ciliare – 18 cazuri (58,1%) $\chi^2= 8,18$, $p>0,005$.

- înroșirea globului ocular: eşantionul TERI – 38 cazuri (58,5%), eşantionul de referință I – 23 cazuri (57,5%), eşantionul de referință II – 23 cazuri (74,2%) $\chi^2= 2,63$, $p>0,005$.

- fotofobie: eşantionul de studiu – 17 cazuri (26,5%), eşantionul de referință I – 6 cazuri (15%), eşantionul de referință II – 4 cazuri (12,9%) $\chi^2= 3,47$, $p>0,005$.

- lăcrimare: eşantionul de studiu/TERI – 16 cazuri (24,61%), eşantionul de referință I – 5 cazuri (12,5%), eşantionul de referință II – 4 cazuri (12,9%) $\chi^2= 1,34$, $p>0,005$.

- pierderi de câmp vizual: eşantionul TERI – 8 cazuri (22,9%), eşantionul de referință I – 4 cazuri (10,0%), eşantionul de referință II – 2 cazuri (6,5%) $\chi^2= 1,23$, $p>0,005$.

- metamorfopsii: eşantionul TERI – 11 cazuri (16,9%), eşantionul de referință I – 5 cazuri (12,5%), lot eşantionul de referință II – 2 cazuri (6,5%) $\chi^2= 3,32$, $p>0,005$.

- secreție conjunctivală: eşantionul de referință TERI – 1 caz (1,5%), eşantionul de referință I – 2 cazuri (5,0%) $\chi^2= 2,28$, $p>0,005$.

- cefalee: eşantionul de referință I – 2 cazuri (5,0%) $\chi^2= 0,28$, $p>0,005$.

Acuitatea Vizuală la depistare

Eşantionul de studiu: Valoarea AV inițială la OD afectat s-a extins de la „0” – 2 cazuri (3,1%) până la „1,5” – 4 cazuri (6,2%). AV „1,0” în 10 cazuri (15,3%). Valoarea inițială la OS în lotul Bază s-a extins de la „0,01” – 1 caz (1,5%) până la „1,0” – 5 cazuri (7,7%). Total AV norma până la inițierea tratamentului – 19 ochi afectați (22,4%) – 13 bolnavi (20,0%).

Eşantionul de referință I: AV inițială la OD s-a extins de la “0,001” – 1 caz (2,5%) până la “1,0” – 6 cazuri (15,0%). AV inițială la OS s-a extins de la „0” – 1 caz (2,5%) până la „1,0” – 5 cazuri (12,5%). Total AV norma până la inițierea tratamentului – 11 ochi afectați (21,6%) – 9 bolnavi (22,5%), $\chi^2= 2,65$, $p>0,005$.

Eşantionul de referință II: AV inițială la OD s-a extins de la „0,04” – 1 caz (3,2%) până la valoarea „1,0” – 3 cazuri (9,6%). AV inițială la OS s-a extins de la „0” – 1 caz (3,2%) până la

„1,0” – 4 cazuri (12,9%). Total AV norma până la inițierea tratamentului – 7 ochi afectați (17,5%) – 4 bolnavi (12,9%).

Examenul oftalmologic a constatat în eșantionul TERI afectarea globului ocular drept (OD) 26 bolnavi (40,0%), afectarea globului ocular stâng (OS) 19 bolnavi (29,2%), afectarea ambilor ochi (OU) – 20 bolnavi (30,8%). În total în eșantionul de studiu au fost tratați 85 ochi afectați de proces tuberculos. Eșantionul de referință I, afectarea OD – 13 bolnavi (32,5%), OS – 16 (40,0%), OU – 11 (27,5%). În total 51 ochi afectați. Eșantionul de referință II – 9 bolnavi (29,0%) cu OD afectat, 13 (41,9%) cu OS afectat și 9 (29,0%) cu afecțiune bilaterală ($\chi^2= 2,25$, $p>0,005$).

Aproximativ o treime din pacienții cu TBO au afectați ambii ochi. De regulă, vechimea procesului inflamator este în așa cazuri diferită de la un ochi la altul. TBO este preponderent o afecțiune monolaterală, fără diferență statistic semnificativă între loturi.

Datele examenului per ansamblu al globilor oculari a stabilit în eșantionul TERI lipsa schimbărilor patologice ale anexelor oculare la toți 65 bolnavi. În 64 cazuri – poziția normală a globilor oculari, 1 caz (1,5%) – strabism. Eșantionul de referință I fără patologii ale anexelor, poziția globilor ocular – norma. Eșantionul de referință II patologii în regiunea sprâncenară (furuncul) – 1 caz (3,2%), $\chi^2= 6,87$, $p>0,005$.

Examinarea biomicroscopică

Starea *conjunctivei* la examinare, eșantionul TERI: norma 29 cazuri (44,6%), congestie ușoară – 3 (4,6%), moderată – 15 (23,1%), pronunțată – 18 (27,7%), eșantionul de referință I: congestive ușoară 1 caz (2,5%), moderată – 14 (35,0%), pronunțată – 7 (17,5%), eșantionul de referință II: norma 7 cazuri (22,6%), congestie ușoară – 2 cazuri (6,5%), moderată – 14 cazuri (45,2%), pronunțată – 8 cazuri (25,8%), $\chi^2= 8,13$, $p>0,005$.

Starea *corneei*, eșantionul TERI: cornea norma – 27 cazuri (42,2%), edem al corneei – 19 cazuri (29,7%), plici ale membranei Descemet – 2 (3,1%), neovascularizarea corneei – 15 cazuri (23,4%), infiltrate – 18 cazuri (27,1%), opacifiere – 9 cazuri (13,7%), precipitate – 21 cazuri (32,5%), ulcer – 1 caz (1,5%). Eșantionul de referință I: edem cornean – 8 cazuri (20,0%), neovascularizarea corneei – 9 cazuri (22,5%), infiltrate – 14 cazuri (35,0%), opacifierea corneei – 6 cazuri (15,0%), precipitate corneene – 10 cazuri (25,0%). Eșantionul de referință II: edem cornean – 8 cazuri (25,8%), descemetită – 1 caz (3,2%), neovascularizarea corneei – 8 cazuri (25,8%), infiltrate – 11 cazuri (35,5%), opacifierea corneei – 6 cazuri (19,4%), precipitate – 7 cazuri (22,6%), $\chi^2= 1,02$, $p>0,005$.

Biomicroscopia cu fluoresceină, eșantionul TERI a înregistrat următoarele rezultate: nu se colorează cornea – 58 cazuri (89,2%), se îmbibă – 3 cazuri (4,6%). Eșantionul de referință I: nu

se colorează în 38 cazuri (95,0%) se îmbibă – 2 cazuri (5,0%). Eșantionul de referință II – nu se colorează în 30 cazuri (96,8%), se îmbibă – 1 caz (3,2%), $\chi^2= 1,28$, $p>0,005$.

Infiltratele corneene, eșantionul TERI: în toate 18 cazuri au fost stromale, adânci. Forma precipitatelor: punctiforme – 1 caz (1,5-5,9%), discoidale – 6 cazuri (9,2-35,3%), noriforme – 10 (15,4-55,5%), difuză – 1 caz (1,5-5,9%). Eșantionul de referință I: în toate 14 cazuri au fost stromale, în formă de disc – 4 cazuri (28,6% - 10,0%), noriforme – 2 cazuri (14,3% - 5,0%), difuze – 4 cazuri (28,6% - 10,0%), sclerale – 4 cazuri (28,6% - 10,0%). Eșantionul de referință II: toate infiltratele (11 cazuri) au fost stromale, în formă discoidală – 1 caz (3,2%), noriformă – 1 caz (3,2%), difuze – 3 cazuri (9,7%), sclerale – 6 cazuri (19,4%), $\chi^2= 0,8$, $p>0,005$.

Infiltratele tuberculoase pot fi de diferită formă și dimensiuni, dar totdeauna sunt stromale, deoarece procesul tuberculos se răspândește de la stratul uveal, de la posterior la polul anterior, din interior la suprafață. Mai des se descoperă forma de nor iregular, difuză, sclerală.

Opacifierea corneei, Eșantionul TERI: în 5 cazuri (55,6%) a fost fină, în 4 cazuri (44,4%) – pronunțată, eșantionul de referință I: fină – 3 cazuri (50,0% - 7,5%), pronunțată – 3 cazuri (50,0% - 7,5%), eșantionul de referință II: fină – 4 cazuri (66,7%) și pronunțată – 2 cazuri (33,3%), $\chi^2= 1,58$, $p>0,005$.

Diagnosticarea opacifierii corneene la depistare divulgă vechimea mare a procesului inflamator specific și se întâlnește în toate loturile de studiu.

Precipitatele corneene, eșantionul TERI: punctiforme – 11 cazuri (52,4%), noriforme – 4 cazuri (18,9%), lardacee – 6 cazuri (28,6%), eșantionul de referință I: punctiforme – 5 cazuri (50,0% - 12,5%), lardacee – 5 cazuri (50,0% - 12,5%), eșantionul de referință II: punctiforme – 5 cazuri (62,5%), lardacee – 3 cazuri (37,5%), $\chi^2= 1,44$, $p>0,005$.

Precipitatele lardacee considerate mult timp „cartea de vizită” a uveitelor tuberculoase se întâlnesc mai rar, mai ales la pacienții copii, ce reflectă procentajul lor scăzut în eșantionul TERI, care a fost completat cu pacienți depistați mai recent. Ultimul timp sunt întâlnite mai des precipitatele punctiforme, ceea ce știrbește din specificitatea tabloului clinic, descris în literatură.

Poziționarea precipitatelor corneene, eșantionul TERI: pe jumătatea de jos – 19 cazuri (90,5%), în formă de triunghi – 2 cazuri (9,5%), eșantionul de referință I: pe jumătatea inferioară a corneei – 7 cazuri (70,0% - 17,5%), în formă de triunghi – 2 cazuri (20,0% - 5,0%), într-un cadran 1 caz (10,0% - 2,5%), eșantionul de referință II: pe toată suprafața corneei în 2 cazuri (22,2%- 6,5%), pe jumătatea de jos – 6 cazuri (66,7% - 19,4%), în formă de triunghi – 1 caz (11,1% - 3,2%), $\chi^2= 4,46$, $p>0,005$.

Poziționarea precipitatelor în formă de triunghi, descrisă în literatură ca specifică afectării tuberculoase, se întâlnește ultimul timp rar, făcând parte și aceasta din modificarea tabloului clinic ultimii 15 – 20 ani. ($\chi^2= 7,64$, $p>0,005$.)

Culoarea precipitatelor corneene, eșantionul TERI: albe-gri 21 cazuri, eșantionul de referință I: albe-gri – în 9 cazuri (90,0% - 23,5%), pigmentate – într-un caz (10,0% - 2,5%), eșantionul de referință II: albe-gri – 7 cazuri (77,8% - 22,6%) și pigmentate – 2 cazuri (22,2% - 6,5%). ($\chi^2= 2,71$, $p>0,005$.)

Culoare caracteristică precipitatelor corneene într-un proces de etiologie tuberculoasă este alb-gri, dar cel mai des ultimul timp, fără aspectul „grăsos”, descris în literatura de specialitate.

Numărul precipitatelor corneene, eșantionul TERI: câteva – în 13 cazuri (63,6%– 20,0%), multiple – 8 (36,4%– 12,3%), eșantionul de referință I: câteva - 5 cazuri (50,0% - 12,5%), multiple – 4 (40,0% - 10,0%), conglomerat – 1 caz (10,0% - 2,5%), eșantionul de referință II: câteva – 6 cazuri (66,7% - 19,4%), multiple – 3 cazuri (33,3% - 9,7%). ($\chi^2= 2,31$, $p>0,005$.)

Sensibilitatea corneei, eșantionul TERI păstrată în 61 cazuri (93,8%), eșantionul de referință I – în 39 (97,5%), eșantionul de referință II – păstrată în 27 cazuri (96,8%). ($\chi^2= 3,06$, $p>0,005$.)

Sensibilitatea corneei servește criteriu de diagnostic diferențial important cu afecțiunile de etiologie virală, unde ea este scăzută datorită afectării terminațiilor nervoase. În cazul pacienților din studiu este vorba despre o sensibilitate scăzută ce se datorează dereglărilor trofice, secundare procesului inflamator vechi.

Camera anterioară (CA), eșantionul de studiu: a fost de mărime normală în 53 cazuri (81,5%), micșorată – 12 cazuri (18,5%), eșantionul de referință I: mărime normală – 35 cazuri (87,5%), micșorată – 5 cazuri (12,5%), eșantionul de referință II: mărime normală – 20 cazuri (64,5%), micșorată – 11 cazuri (35,5%). Conținutul CA, eșantionul studiu: conținut transparent 41 cazuri (64,1%), conținut opalescent – 20 cazuri (29,7%), fibrină – 4 cazuri (6,3%), eșantionul de referință I: transparent – 31 cazuri (77,5%), opalescent – 7 cazuri (17,5%), fibrină – 2 cazuri (5,0%), eșantionul de referință II: transparent – 18 cazuri (58,1%), opalescent – 12 cazuri (38,7%), fibrină – 2 cazuri (6,5%), $\chi^2= 5,98$, $p=0,005$.

Starea irisului, eșantionul studiu: norma – 35 cazuri (53,8%), edemat – 15 cazuri (23,1%), cu vase sanguine vizibile – 3 cazuri (4,6%), cu tubercul sau defect post tubercul – 1 caz (1,5%), cu structura ștearsă – 25 cazuri (38,5%), atrofiat – 3 cazuri (4,6%), modificarea de culoare a irisului – 7 cazuri (10,8%). Eșantionul de referință I: edemat – 5 cazuri (12,5%), cu vase sanguine vizibile – 3 cazuri (7,5%), cu tubercul sau defect post tubercul – 1 caz (2,5%), structura ștearsă – 8 cazuri (20,0%), atrofiat. Eșantionul de referință II: edemat – 8 cazuri (25,8%), cu vase sanguine

vizibile – 5 cazuri (16,1%), cu structura ștearsă – 11 cazuri (35,5%), atrofiat – 1 caz (3,2%) ($p > 0,005$ pentru toate variabilele).

Tabloul microscopic al irisului cu edem, vase sanguine vizibile, structura ștearsă, modificări de culoare divulgă afectarea microcirculației cu participarea implicită a verigii limfatice și o reacție inflamatorie paraspecifică. Schimbările specifice: tubercul, defect posttubercul se întâlnesc ultimul timp rar, ce pune în dificultate procesul de diagnosticare.

Starea pupilei, eșantionul studiu: norma – 58 cazuri (89,2%), cu aderențe – 7 cazuri (10,7%), eșantionul de referință I: cu aderențe – 6 cazuri (15,0%), ocluzia – 1 caz (2,5%), eșantionul de referință II: cu aderențe – 11 cazuri (35,5%), secluzia – 1 caz (3,2%), midriază post-traumatică – 1 caz (3,2%), $\chi^2 = 19,24$, $p > 0,005$.

Aderențele tuberculoase rămân specifice prin faptul că sunt foarte trainice. Odată formate, practic nu se reușește ruperea lor – un criteriu diagnostic important. Deaceia, cu scopul prevenirii lor, la orice proces inflamator cu implicarea uveiei anterioare se recomandă midriaza medicamentoasă.

Cristalinul, eșantionul studiu: poziționat normal în toate 65 cazuri, cu transparența păstrată – 56 cazuri (86,2%), cu opacifieri în cristalin – 9 cazuri (13,8%), dintre care opac periferic – 1 caz (12,5%), opacă capsula – 7 cazuri (77,80%), opac total – 1 caz (12,5%). Eșantionul de referință I: cristalinul poziționat normal în toate 40 cazuri, cu opacifieri în cristalin – 4 cazuri (10,0%), în capsulă. Eșantionul de referință II: cristalinul poziționat normal în toate 31 cazuri, cu opacifieri în capsula cristalinului – 2 cazuri (6,5%), $\chi^2 = 0,78$, $p > 0,005$. Depuneri pe cristalin, eșantionul studiu: cu pigment pe suprafața anterioară (SA) – 1 bolnav (1,5%), cu fibrină pe suprafața anterioară (SA) – 5 bolnavi (7,7%), cu fibrină pe suprafața posterioară (SP) – 8 bolnavi (12,3%). Eșantionul de referință I: cu pigment pe SA – 2 bolnavi (5,0%), cu fibrină pe SA – 1 bolnav (2,5%), cu fibrină pe SP – 1 bolnav (2,5%). Eșantionul de referință II: cu pigment pe SA – 4 cazuri (12,9%), cu fibrină pe SA – 3 cazuri (9,7%), $\chi^2 = 13,59$, $p < 0,005$.

Corpului vitros (CV), eșantionul studiu: transparent – 26 cazuri (30,6%), Tyndall I (infiltrarea CV cu celule inflamatorii) – 7 cazuri (8,2%), Tyndall II – 5 cazuri (5,9%), Tyndall III – 5 cazuri (5,9%), Tyndall IV – 19 cazuri (22,4%), cu opacifieri – 23 cazuri (27,1%). Opacifierile din CV au fost fine – 3 cazuri (13,0%), masive – 17 cazuri (73,9%), în formă de bride – 3 cazuri (13,0%). Eșantionul de referință I: simptomul Tyndall I în 6 cazuri (11,8%), Tyndall II – în 3 cazuri (5,9%), Tyndall IV – în 4 cazuri (7,8%), opacifieri în CV – 7 cazuri (8,2%): fine – 4 cazuri (57,1%), opacifieri masive – în 2 cazuri (28,6%), bride – 1 caz (14,3%). Eșantionul de referință II: transparent - 5 cazuri (12,5%), Tyndall I în 2 cazuri (5,0%), Tyndall II – 8 cazuri (20,0%),

Tyndall III – 2 cazuri (5,0%), Tyndall IV – 6 cazuri (15,0%), opacifieri – 6 cazuri (15,0%), plutitoare fine – 2 cazuri (33,3%), opacifieri masive – 4 cazuri (66,6%).

Opacifierile din corpul vitros, mai cu seamă bridele au aceleași proprietăți ca și aderențele posterioare – sunt foarte trainice și au aspect dur și sunt similare în eșantioane ($\chi^2=6,9$, $p>0,005$).

Schiascopia

Eșantionul de studiu, schiascopia OD: Emetropă 44 ochi (67,7%), Miopă 7 ochi (10,8%), Hipermetropă –11 ochi (16,9%), Astigmatică 3 (4,6%). Schiascopia OS, Emetropă – 44 ochi (67,7%), Miopă 7 ochi (10,8%), Hipermetropă – 11 ochi (16,9%), Astigmatică – 3 (4,6%). Eșantionul de referință I, schiascopia OD: Emetropă în 32 ochi (80,0%), Hipermetropă – 6 ochi (15,0%), Astigmatică – 2 ochi (5,0%). Schiascopia OS: Emetropă în 29 ochi (72,5%), Miopă – 3 ochi (7,5%), Hipermetropă – 6 ochi (15,0%), Astigmatică – 2 ochi (5,0%). Eșantionul de referință II, schiascopia OD – Emetropie – 24 ochi (77,4%), Miopie – 3 ochi (9,7%), Hipermetropie – 2 ochi (9,7%). Schiascopia OS: Emetropă – 23 ochi (74,2%), Miopă – 2 ochi (6,5%), Hipermetropă – 2 ochi (6,5%).

Investigarea refracției

Eșantionul de studiu: din 65 OD refracție Emetropă 44 ochi (67,7%), refracție Miopă au avut-o 7 ochi (10,8%), Hipermetropă –11 ochi (16,9%), Astigmatică 3 (4,6%). Refracția OS a fost Emetropă – 44 ochi (67,7%), Miopă 7 ochi (10,8%), Hipermetropă – 11 ochi (16,9%), Astigmatică – 3 (4,6%). Eșantion de referință I: Refracția OD – Emetropă în 32 ochi (80,0%), Hipermetropă – 6 ochi (15,0%), Astigmatică – 2 ochi (5,0%). Refracția OS – Emetropă în 29 ochi (72,5%), Miopă – 3 ochi (7,5%), Hipermetropă – 6 ochi (15,0%), Astigmatică – 2 ochi (5,0%). Eșantion de referință II: Refracția OD a fost Emetropă – 24 ochi (77,4%), Miopă – 3 ochi (9,7%), Hipermetropă – 2 ochi (6,5%). Refracția OS, Emetropă – 23 ochi (74,2%), Miopă – 2 ochi (6,5%), Hipermetropă – 2 ochi (6,5%), Astigmatică – 2 ochi (6,5%).

Investigațiile schiascopice și refractometria a descoperit vicii de refracții în toate loturile de studiu, care nu au carență cu inflamația specifică oculară ($\chi^2= 6,55$, $p>0,005$ și $\chi^2= 9,07$, $p>0,005$).

Investigarea *presiunii intraoculare* (PIO), eșantionul de studiu a descoperit hipertensiune în 3 cazuri (4,6%). Valorile ridicate ale PIO = 28, 32, 36 mmHg. Eșantion de referință I hipertensiune în 3 cazuri (8,3%). Valorile ridicate ale PIO = 27, 31, 37 mm.Hg. Eșantion de referință II în 5 cazuri: 26 mmHg., 29 mmHg., 30 mmHg., 32 mmHg și 38 mmHg ($\chi^2=12,83$, $p>0,005$.) Această hipertensiune oculară s-a datorat procesului inflamator și are caracter secundar. Se tratează antiinflamator și nu cu midriatice, spre deosebire de glaucomul primar, deoarece poate induce aderențe posterioare masive, secluzia și ocluzia pupilei.

Oftalmoscopia cu +10 Dioptrii, eșantionul de studiu opacifieri în vitros – 59 cazuri (64,9%), opacifieri în cristalin – 9 cazuri (10,6%), transparența păstrată – 17 cazuri (20,0%). Eșantion de referință I: opacifieri în CV – 18 cazuri (45,0%), opacifieri în cristalin – 4 cazuri (7,8%), transparența păstrată – 12(30,0%). Eșantion de referință II opacifieri în vitros – 24 cazuri (60,0%), opacifieri în cristalin – 2 cazuri (5,0%), transparența păstrată – 13 cazuri (30,0%) , $\chi^2=7,21$, $p>0,005$.

Examinarea fundului de ochi

Papila nervului optic (p.n.o.)

Eșantionul de studiu: practic norma în 18 cazuri (27,7%), p.n.o. voalată – 45 cazuri (69,2%), decolorată în 2 cazuri (3,1%). Eșantion de referință I: norma – 18 cazuri (45,0%), p.n.o. voalată – 19 cazuri (47,5%), p.n.o. stazată – 2 cazuri (5,0%), p.n.o. decolorată – 1 caz (2,5%). Eșantion de referință II: norma – 10 cazuri (32,3%), p.n.o. voalată – 21 cazuri (67,7%), ($\chi^2=3,65$, $p>0,005$).

Gradul voalării p.n.o., eșantionul de studiu: marginea superioară și inferioară – 9 cazuri (13,8%), marginea nazală – 32 cazuri (49,2%), voalată circumscris – 4 cazuri (6,2%). Eșantion de referință I: marginea superioară și inferioară – 5 cazuri (12,5%), jumătatea nazală – 12 cazuri (30,0%), circumscris – 4 cazuri (10,0%). Eșantion de referință II: marginea superioară și inferioară 6 cazuri (19,4%), marginea nazală – 12 cazuri (38,7%), circumscris – 3 cazuri (9,7%), ($\chi^2=6,67$, $p<0,005$).

Stare papilei nervului optic, cu excepția implicării directe în procesul specific, denotă diferit grad de dereglări microcirculatorii cu stază interstițială și edem, atingând un grad mai mare, statistic veridic în Referință II.

Focar corio-retinian, eșantionul de studiu: s-a depistat în total în 22 cazuri (33,8%): solitar – 10 (45,5%), multipli – 12 cazuri (54,5%). Eșantion de referință I: total în 14 cazuri (35,0%), solitar – 6 cazuri (42,9%), focare multiple – în 8 cazuri (57,1%). Eșantion de referință II: total – 6 cazuri (19,6%), solitar – 2 cazuri (33,3%) și multiple în 4 cazuri (66,7%), $\chi^2=3,81$, $p>0,005$.

Dimensiunea focarelor corio-retiniene

Eșantionul de studiu: mărunte – 4 cazuri (6,2%), $\frac{1}{2}$ diametru p.n.o. – 8 cazuri (12,3%), 1 diametru p.n.o. – 6 cazuri (9,2%), 2 diametre p.n.o. – 4 cazuri (6,2%). Eșantion de referință I: mărunte 5 cazuri (21,4% – 12,5%); $\frac{1}{2}$ diametru p.n.o. – 3 cazuri (21,4% - 7,5%); 1 diametru p.n.o. – 3 cazuri (21,4% - 7,5%); 2 diametre p.n.o. - 3 cazuri (21,4% - 7,5%). Eșantion de referință II: mărunte – 2 cazuri (40% - 6,5%), jumate din diametru p.n.o. – 2 cazuri (20,0% - 6,5%), un diametru p.n.o. – 1 caz (20,0% - 3,2%), mai mare decât două diametre p.n.o. – 1 caz (20,0% - 3,2%), $\chi^2=14,23$, $p>0,005$.

Pigmentarea focarului, eșantionul de studiu: în 22 cazuri s-au descoperit focare cu pigment (33,8%), în 13 cazuri (20,0%) – nu. Eșantion de referință I: pigment în componența focarelor a fost în 14 cazuri (35,0%), lipsa în 6 cazuri (15,0%). Eșantion de referință II: pigmentul prezent în 6 cazuri (19,4%), lipsă – 3 cazuri (9,7%), $\chi^2= 0,76$, $p>0,005$.

Distribuirea pigmentului în focar, eșantionul de studiu: la periferia focarelor în formă de bată în 22 cazuri (33,8%), în formă de conglomerat – 5 (7,7%). Eșantion de referință I: la periferia focarului în 14 cazuri (35,0%), în formă de conglomerat în centrul focarului sau excentric în 2 cazuri (5,0%). Eșantion de referință II: în formă de bată la periferia focarului în 6 cazuri (19,4%), în formă de conglomerat – 2 cazuri (6,5%), $\chi^2= 3,27$, $p>0,005$.

Localizarea focarului corio-retinian

Eșantionul de studiu: centrală – 8 cazuri (12,3%), parapapilară – 1 caz (1,5%), paramaculară – 15 cazuri (23,1%), periferică – 5 cazuri (7,7%). Eșantion de referință I: centrală – în 6 cazuri (15,0%); parapapilară - 3 cazuri (7,5%) și paramaculară – 7 cazuri (17,5%); și în 4 cazuri (1,0%) periferică. Eșantion de referință II: centrală – 1 caz (3,2%), paramaculară – 4 cazuri (12,9%), periferică – 1 caz (3,2%), $\chi^2= 0,12$, $p>0,005$.

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. Pot apărea și conglomerate de pigment în cazurile acestea. La exacerbară procesului, la hotarul cicatricei apar focare noi, de obicei mai mici ca mărime, alb-gălbui la început și cu apariția batei pigmentare la sistarea/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, atât central, cât și periferic.

Vasele sanguine ale retinei

Eșantionul de studiu: venele norma – 8 cazuri (12,3%), dilatate în 57 cazuri (87,7%): dilatate ușor – 10 (15,4%), moderat – 31 cazuri (47,7%), pronunțat – 16 cazuri (24,6%). Arterele norma – 25 cazuri (38,5%), îngustate – 40 cazuri (61,5%): ușor – 8 cazuri (12,3%), moderat – 20 cazuri (30,8%), pronunțat – 12 cazuri (18,5%). Eșantion de referință I: venele norma – 5 cazuri (12,5%), dilatate în 35 cazuri (87,5%), ușor – 3 cazuri (7,5%), moderat – 25 cazuri (62,5%), pronunțat – 7 cazuri (17,5%). Arterele norma – 8 cazuri (20,0%), îngustate în 32 cazuri (80,0%): ușor – în 11 cazuri (27,5%), moderat – 14 cazuri (35,0%) și pronunțat – 7 cazuri (17,5%). Eșantion de referință II: venele retiniene au fost dilatate în toate cazurile: ușor – 3 cazuri (9,7%), moderat

– 20 cazuri (64,5%), pronunțat – 8 cazuri (25,8%). Arterele norma – 6 cazuri (19,4%), îngustate în 25 cazuri (80,6%): ușor 7 cazuri (22,6%), moderat – 10 cazuri (32,3%), pronunțat 8 cazuri (25,8%). Schimbările vasculare pronunțate, fără diferență statistică semnificativă în eșantione, $\chi^2=3,8$, $p>0,005$.

Investigarea vaselor sanguine retiniene descoperă diferit grad de dereglări microcirculatorii la majoritatea pacienților din toate loturile. Aceasta o demonstrează și aspectul stazat al venelor și îngustarea arterelor și aspectul edematos al retinei, mai cu seamă în vecinătatea focarului patologic, ce se datorează, încetinirii 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, vase vizibile, edemul irian), unde existența prelinfaticelor și capilarelor limfactice organospecifice au fost demonstrate prin electronmicroscopie.

Retinoscopia: Eșantionul de studiu: aspect normal – 43 cazuri (66,2%), schimbări patologice de focar – 22 cazuri (33,8%), edem – 18 cazuri (27,7%), hemoragii – 1 caz (1,5%), focare corio-retiniene inflamatorii proaspete – 13 cazuri (20,0%), focare post-inflamatorii vechi (atrofice) – 22 cazuri (33,8%). Eșantion de referință I: aspect normal – 26 cazuri (65,0%), cu aspect edemat în 7 cazuri (17,5%), hemoragii – 1 caz (2,5%), focare corio-retiniene inflamatorii proaspete – 6 cazuri (15,0%), focare post-inflamatorii vechi (atrofice) – 14 cazuri (35,0%). Eșantion de referință II: aspect normal – 24 cazuri (77,4%), edem – 5 cazuri (16,1%), aspect atrofiat – 1 caz (3,2%), focare proaspete corio-retiniene 3 cazuri (9,7%), focar post inflamator vechi – 6 cazuri (19,4%), cu $p>0,005$ pentru toate variabilele din eșantioane.

Edemul retinei caracterizează proces inflamator în desfășurare, activitatea și gradul acestuia, $\chi^2=2,31$, $p>0,005$. Hemoragiile ($\chi^2=0,94$, $p>0,005$.) 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.

Câmpul vizual: Eșantionul de studiu: norma în 39 cazuri (60,0%), îngustat în 4 cazuri (6,2%), pierderi de câmp – 22 cazuri (33,8%). Eșantion de referință I: norma în 33 cazuri (57,5%), îngustat - în 3 cazuri (7,5%) și cu pierderi de câmp – 14 cazuri (35,0%). Eșantion de referință II: norma în 20 cazuri (64,5%), îngustat - 5 cazuri (16,1%), pierderi de câmp în 6 cazuri (19,4%). ($\chi^2=9,12$, $p>0,005$.)

Dereglările de câmp vizual la pacienții cu inflamație tuberculoasă oculară se determină la acei cu localizarea focarului specific, în special, la polul posterior.

Simțul cromatic: Eșantionul de studiu: norma – 58 cazuri (89,2%), patologic – 7 cazuri (10,8%). Eșantion de referință I: norma – 34 cazuri (85,0%), patologic în 6 cazuri (15,0%). Eșantion de referință II: norma – 28 cazuri (90,3%), patologic în 5 cazuri (9,7%). Simțul cromatic afectat a fost la pacienții cu implicarea în procesul inflamator a retinei centrale/ maculei, $\chi^2= 0,59$, $p>0,005$.

Așa dar, simptomele bolii sunt similare la pacienți din toate loturile de studiu, și în mare măsură sunt lipsite de specificitate.

3.2.1. Modificările paraclinice la pacienții cu tuberculoză oculară activă

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.

Rezultatele reacției intradermale cu tuberculină – IDR PM, citită peste 72 ore, au fost în eșantionul de *studiu/TERI* următoarele: negativă – 3 cazuri (4,6%), pozitivă – 40 cazuri (61,5%), hiperergică – 22 cazuri (33,8%). *Reacție de focar* la IDR PM au dezvoltat 57 bolnavi (87,7%). *Reacție generală* – 7 bolnavi (10,7%). Valorile mărimii papulei s-au extins de la 6 mm până la 35 mm. Cel mai frecvent întâlnindu-se valorile 15 mm (16,1%); 12 mm (14,5%); 18 mm (12,9%); 20 mm (în 9,7%); 10 mm (8,1%).

Eșantionul de *referință I*: IDR PM (peste 72 ore) efectuată la acești bolnavii a fost negativă în 3 cazuri (7,5%), pozitivă în 22 cazuri (55,0%), hiperergică - 15 cazuri (37,5%). IDR PM în 77,5% cazuri (31 bolnavi) a fost asociată cu *reacție de focar* și în 7,5% cazuri (3 bolnavi) - cu *reacție generală*. Valoarea IDR s-a extins de la 4mm - 1 caz (2,5%) la 24mm – 1 caz (2,5%). Valorile înregistrate cele mai frecvent au fost: 14mm și 20mm, câte 9 cazuri respectiv (22,5%), urmate de 15mm în 4 (10,0%).

Eșantion de *referință II* - IDR PM (72 ore) a fost negativă într-un caz (3,2%), pozitivă – 23 (74,2%), hiperergică – 7 (22,6%). IDR PM s-a asociat cu *reacția de focar* din partea globilor oculari în 24 cazuri (77,4%). A decurs fără reacții de focar – în 6 cazuri (19,4%). *Reacție generală* a fost înregistrată în 5 cazuri (16,1%). Valorile papulei s-au extins de la „7mm” – 1 caz (3,2%) la „25mm” – 1 caz (3,2%). Cel mai frecvent s-a înregistrat valoarea: „18mm” și „20mm”, câte 5 cazuri respectiv (câte 16,1%), apoi „15mm” – 4 (12,9%). Toate trei eșantioane sunt similare la criteriul reacția de focar, $\chi^2= 0,70$, $p>0,005$, și reacția generală, $\chi^2= 4,21$, $p>0,005$.

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, $\chi^2= 38,45$, $p>0,005$.

Testarea cu tuberculină cu 5 UT/ Proba Kohn (PIK) a fost executată în cazul în care nu s-a obținut răspuns la proba de provocare IDR, dar celelalte criterii erau consistente pentru TBO. Citită peste 48 ore.

Eșantionul TERI: PIK (peste 48 ore) în 5 cazuri a fost negativă (35,7%), în 9 cazuri pozitivă (64,3%). În 11 cazuri (78,6%) la executarea PIK s-a obținut *reacție de focar* și în 3 – reacție generală (21,4%).

Eșantionul de referință I, PIK a fost executată la 13 persoane: negativă într-un caz (7,7%) și pozitivă în 12 (92,3%). În 12 cazuri PIK a fost asociată cu *reacție de focar* din partea globului ocular afectat și în 3 (23,1%) asociată cu reacție *generală* (febră, fatigabilitate, frisoane).

Eșantionul de referință II, PIK – 5 cazuri: negativă – 1 (3,2%), pozitivă – 4 (12,9%). Ea s-a sondat cu *reacție de focar* în 4 cazuri și cu reacție generală în 3. În toate trei loturi predomină PIK pozitivă și ponderea valorilor „pozitive” este mai mare decât în cazul IDR PM, $\chi^2= 3,10$, $p>0,005$.

Reacția de focar din partea globului ocular la probele de provocare în *eșantionul de studiu* a fost dubioasă în 3,4% cazuri, exprimare medie – 39,0%, pronunțată – în 57,6%. Reacția de focar în 69,0% cazuri a avut *efect de ameliorare* și în 31,0% cazuri *efect de agravare*. Eșantionul de referință I: reacția de focar dubioasă – 4 cazuri (10,0%), de exprimare medie – 13 (32,5%) și pronunțată – 16 (45,0%). Efectul reacției de focar în 65,0% cazuri a fost *cu ameliorare* și în 35,0% cazuri *cu agravarea* procesului inflamator ocular. Reacția de focar înregistrată în *eșantionul de referință II* a fost dubioasă – 3 cazuri (9,7%), medie – 12 (38,7%), pronunțată - 14 (45,2%). Efectul reacției de focar a fost *cu ameliorare* în 54,8% și *cu agravare* – 45,2%, cu $p>0,005$ pentru toate criteriile în toate eșantioanele.

Investigarea Rentghenologică a cutiei toracice (RT) a fost executată obligatoriu tuturor pacienților cu suspjecție TBO. Eșantionul TERI: RT Norma – în 51 cazuri (78,5%), sechele post-tuberculoase – 13 cazuri (20,0%). Eșantionul de referință I: RT Norma – 24 bolnavi (60,0%), sechele – 16 (40,0%), $\chi^2= 15,78$, $p<0,005$. Eșantionul de referință II: RT Norma – în 16 cazuri (51,6%), sechele post TB – 15 cazuri (48,4%).

În ultimii ani, în cadrul *procesului de patomorfoză*, odată cu creșterea ponderii pacienților TBO copii se depistează tot mai rar sechele în pulmoni.

În cazurile prezenței acuzelor din partea altor organe, cu scopul excluderii focarului tuberculos extraocular s-au investigat și alte localizări.

Radiografia oaselor, articulațiilor a fost efectuată în eșantionul de studiu în 11 cazuri. În 8 cazuri (72,7%) a fost norma, în 3 (27,3%) a descoperit sechele post TB. În eșantionul de referință I – 12 bolnavi, dintre care Norma – 9 cazuri (75,0%), sechele post-tuberculoase – 3 cazuri (25,0%). Eșantionul de referință II: Norma 4 cazuri (66,7%), sechele – 2 cazuri (33,3%), $\chi^2=1,62$, $p>0,005$.

R-grafia nodulilor limfatici periferiei în eșantionul de studiu a descoperit schimbări patologice în 2 cazuri (3,0%). În eșantionul de referință I și eșantionul de referință II s-au descoperit sechele post-tuberculoase în câte un caz, respectiv (2,5% și 3,2%), $\chi^2= 4,00$, $p>0,005$.

Urografia cu contrast a fost efectuată în 3 cazuri din numărul total de bolnavi, fără schimbări patologice, $\chi^2= 0,71$, $p>0,005$.

Eșantionul TERI, la 41 de bolnavi s-a efectuat *RBTL cu tuberculină*. În 52,2% valorile RBTL au fost încadrate în Normă. În 47,8% RBTL a avut valori ridicate. Valorile minimale al RBTL au fost 0,2 unități, maximale – 17,0UT. Cel mai frecvent înregistrată valoarea 9 unități.

Eșantionul de referință I, RBTL cu PPD a fost efectuată la 21 pacienți. La 11 (52,4%) ea a avut valori normale, la 10 (47,6%) – valori ridicate. Valorile RBTL cu PPD s-au extins de la 0,2 – 2 cazuri (9,5%), până la 23 UT – 1 caz (4,8%). Mai frecvent au fost înregistrate valorile 0,2; 3,4; 5,5; 6,4 câte 9,5% respectiv.

Eșantionul de referință II, RBTL executată la 13 bolnavi (41,9%). Ea a avut valori ridicate în 6 cazuri (46,2%). Valorile RBTL au fost cuprinse între 2,8 unități – 1 caz (3,2%) și 17,4 – 1 caz (3,2%), valorile repartizându-se uniform, $p>0,005$.

Tuturor pacienților li s-a efectuat analiza generală a sângelui, urinei, glucozemia. Coagulograma a fost efectuată pacienților înainte și peste 2 săptămâni după inițierea tratamentului limfotrop. Valorile ei au fost în limite normale, de altfel fiind un criteriu de includere în studiu.

Analiza generală a sângelui în eșantionul *TERI* a descoperit în 6,2% cazuri (4 bolnavi) devieri de la normă: anemie – 2 cazuri (3,1%), limfocitoză – 2 (3,1%). VSH a avut valori normale în 59 cazuri (90,8%), mărit ușor – 6 cazuri (9,2%). În 5 cazuri VSH a fost „11 - 15” unități (7,7%), într-un caz „16 - 20” (1,5%). Eșantionul de *referință I*, analiza sumară sânge – norma în 34 cazuri (85,0%). Devieri: anemie – 1caz (2,5%), limfopenie – 1 (2,5%), leucopenie – 4 (10,0%), eozinofilie – 1 (2,5%). VSH norma în 35 cazuri (87,5%), mărit ușor – 3 cazuri (7,5%), mărit moderat – 2 (5,0%). Valorile VSH: „0 - 10” – 33 cazuri (82,5%), „11 - 15” – 3 (7,5%), „16 - 20” – 4 (10,0%). Analiza sumară sânge în eșantionul de *referință II* a fost în limitele normei în 27 cazuri (87,1%). Anemie a fost depistată în 2 cazuri (6,5%), leucocitoză – 1 caz (3,2%), limfocitoză – 1 (3,2%), leucopenie – 1 (3,2%). VSH – norma în 27 cazuri: mărit ușor – 2 cazuri (6,5%), mărit moderat – 1 caz (3,2%), mărit pronunțat – 1 (3,2%). Valorile VSH: „0 - 10” – 27 cazuri (87,1%), „16 - 20” – 3 (9,7%), „21 - 30” – 1 (3,2%), $p>0,005$.

Glicemia în eșantionul *TERI* a fost în limitele normei în 64 cazuri (98,5%), ridicată într-un caz (1,5%). Eșantionul de referință I, valori ridicate 1 caz (2,5%). Eșantionul de referință II – norma în 28 cazuri (90,0%), $p > 0,005$.

Analiza sumară a urinei în eșantionul *TERI* a fost Norma în 64 cazuri (98,5%), 1 caz leucoree (1,5%). Eșantionul de referință I – norma în 38 cazuri (95,0%), 2 cazuri leucoree (5,0%). Eșantionul de referință II – norma în 30 cazuri, 1 caz hemoglobinurie (3,2%), $p > 0,005$.

Analiza datelor paraclinice clasice efectuate nu depistează schimbări specifice, caracteristice TBO, de cele mai dese ori fiind în limitele normei sau ușor deviate. De aceea este foarte important să se analizeze în coroborare, identificând cu atenție semne de *intoxicație cronică*. Cu scopul depistării intoxicației nemanifeste, insuficienței mecanismelor de adaptare, la o parte din pacienții studiului (eșantionul *TERI* – 27 pacienți, eșantionul de referință I – 26, eșantionul de referință II – 17), în baza analizei generale a sângelui, s-a determinat raportul elementelor leucogramei și indicii: *Kalf-Kalif* - indicele leucocitar al intoxicației (*ILIk*), indicele de adaptare a imunoreactivității (IA), indicele imunoreactivității leucocitare (*ILI*) (Tab. 3.1). *Indicele de adaptare a imunoreactivității* (IA – Ghinda S., 1997) permite aprecierea reacțiilor adaptive ale organismului, s-a calculat după formula 3 descrisă în capitolul 2. La subiecții sănătoși, valoarea IA variază de la 0,36 la 0,62 ($\pm 1S$). Valoarea IA $< 0,36$ a fost considerată a fi redusă (reacția la un stimulent puternic). *Indicele imunoreactivității Leucocitare* (*ILI* – Ghinda S., 1996) permite în baza leucogramei pacientului evaluarea statutului imun și prognozarea evoluției procesului patologic, formula 2.1. La persoanele sănătoase valoarea *ILI* variază de la 0,35 până la 0,58 ($\pm 1S$). Valoarea *ILI* sub 0,35 a fost considerată a fi mai mică, ceea ce corespunde unei scăderi a reactivității imunologice în alte teste imunologice. Indicele leucocitar al intoxicației (*ILIk*) determină nivelul intoxicației generate de procesul inflamator și s-a calculat după formula 2.2. O creștere a valorii indicelui indică respectiv o creștere a intoxicației. La o parte din pacienți din toate eșantioanele de studiu s-a înregistrat dezechilibru în raportului elementelor leucogramei. Eșantionul *TERI* - indicii *Kalf-Kalif*, a imunoreactivității leucocitare, de adaptare a imunoreactivității au avut devieri de la valori normale în 18.5%, 29.6%, 40.7% cazuri. Eșantionul de referință I respectiv – în 26.1%, 26.1%, 30.4%.

3.3. Particularități de tratament al tuberculozei oculare

Tratamentul bolnavilor de TBO încadrați în studiu a fost efectuat conform Protocolului Clinic Național-123 „Tuberculoza la adult” și Protocolului Clinic Național-55 „Tuberculoza la copil” [140,141] și a fost identic la pacienții din eșantioanele *TERI* și de referință I, luați în evidență în aceeași perioadă de timp. În eșantionul de referință II pacienții au fost tratați

corespunzător timpului depistării, care în cazul exacerbării procesului specific au fost încadrați în schemele/categoriile de tratament actuale [138, 140,141]. În conformitate cu normativele bolnavii cu diagnosticul stabilit tuberculoză oculară se includ în scheme/regimuri standard de tratament: pacienții cu TBO, caz nou – prevede administrarea a 3–4 preparate antituberculoase (PAT): Isoniazidă (H) 4 – 6 mg/kg./zi, Rifampicină (R) 6 – 12 mg./kg./zi, Pirazinamidă (Z) 20 – 30mg./kg./zi timp de 2 luni, faza intensivă. Urmată de 2 PAT (HR) timp de 4 luni, faza de continuare. Bolnavii cu recidivarea procesului tuberculos se tratează cu 5 PAT: HRZES: HRZ, Etambutol (E) 15-25mg./kg./zi și/sau Streptomicină (S) 1,0g./kg./zi), faza intensivă, urmată de 3PAT timp de 8 luni, faza de continuare. Dozele folosite la copii: H 10-15mg./kg./zi, R 8-12mg./kg./zi, Z 20-30mg./kg./zi, S 12-18mg./kg./zi, E 15-20mg./kg./zi. Administrarea PAT s-a efectuat în colaborare cu specialistul ftziopediatru și ftziopneumolog cu asigurarea tratamentului direct observat.

Terapia anti-TB este necesară pentru nimicirea rapidă a germenului infecțios (scopul fazei inițiale) și prevenirii apariției rezistenței medicamentoase, dar provoacă o acțiune toxică și asupra organismului uman. Regimurile și schemele actuale ale terapiei anti-TB elaborate de OMS se combină obligatoriu cu vitaminoterapie, hepatoprotectoare, terapie patogenetică, tratament simptomatologic local și la necesitate cu o dezintoxicare activă. Cu scopul suprimării mai intense a procesului inflamator ocular la unii pacienți din eșantioanele de referință li s-a administrat local Dexametazonă 0,1% colir, Kenalog 40 parabolbar 1 dată, tuberculină prin electroforeză. Cu scopul susținerii funcțiilor vizuale, profilaxia complicațiilor au fost indicate tuturor bolnavilor din studiu preparate trofice sau retinoprotectoare (Emoxipină 1,0%, Actoveghin, Taufon 4% colir) și Atropină 0,5-1,0% colir. Tratamentul a continuat până la dispariția semnelor inflamației și resorbției schimbărilor tuberculoase din țesuturile oculare. Un criteriu pentru tratament încheiat s-a considerat IDR PM cu 2UT obligatoriu fără reacție de focar din partea ochiului afectat.

Tratamentul Endolinfatic Regional Indirect (TERI): Esența metodei constă în aceea că bolnavului cu diagnosticul stabilit de tuberculoză oculară de orice localizare, i se administrează amestecul Heparină 50-100 UT și Sol. Novocaină 0,5% 2,0 ml. subcutan în zona procesului mastoidian, paralel cu pavilionul urechii, urmat de un preparat antituberculos (Isoniazidă 10% 1,0...3,0ml, în funcție de vârstă și masa corporală) printr-același ac, dar 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. Amestecul din heparină și novocaină de 0,5% care precede administrării PAT manifestă următoarele acțiuni: îmbunătățirea limfo și microcirculației, îmbunătățirea limfodrenării cu o evacuare rapidă a produselor metabolice inflamatorii din orice tunică oculară,

asigurând o dezintoxicare la nivel celular-spațiu intercelular și o micșorare a procesului de fibrozare, îmbunătățirea proprietăților reologice ale sângelui și limfei, micșorării hipoxiei și hipoxemiei, micșorării rapide a zonei de ischemie și edem formate în jurul focarului specific și reducere la minim zona de distrugere a structurilor fine oculare asigurând o creștere considerabilă a AV. Rolul preparatului antituberculos - distrugerea țintită a agentului etiologic în țesuturile oculare.

Metoda s-a realizat în felul următor. Bolnavului, care se află culcat pe spate cu capul așezat pe o parte, în zona procesului mastoidian paralel cu pavilionul urechii, la hotarul creșterii părului, subcutan, se administrează amestecul de Heparina 50-100 UT și Sol. Novocaină 0,5% 2.0 ml. Administrarea se efectuează încet și parțial - prima jumătate dintr-o parte, a doua jumătate din conținutul seringii păstrându-se pentru cealaltă parte. Când se ajunge la ½ a amestecului, seringă se desprinde de acul care rămâne subcutan și se înlocuiește cu seringă ce conține preparatul antituberculos (Izoniazidă 10% - 1,0...3,0 ml). Pe seringă cu a doua jumătate rămasă de amestec „Heparină+Novocaină” se assemblează acul steril. Prima jumătate din conținutul seringii cu tuberculostatic se administrează încet, a doua jumătate se scoate cu tot cu ac. Bolnavul întoarce capul pe cealaltă parte, presând locul procedurii cu degetele. Procedura continuă din cealaltă parte a capului și se începe cu amestecul „Heparină+Novocaină” cu ac steril. Administrările se execută peste o zi, deplasând ușor locul înțepăturii de la o procedură la alta, unde procedurile se fac în număr de 10-15. Metoda dată de tratament se suportă foarte bine de bolnav și nu provoacă reacții adverse. Această procedură se aplică la inițierea tratamentului specific. În unele cazuri a fost repetată peste 4–6 luni. În faza de continuare sau după încheierea tratamentului specific procedeul limfotrop de administrare a fost folosit pentru preparatele cu efect retinoprotector sau trofic (Taufon 4%, Emoxipină 1%, Actoveghin) bolnavilor din eșantioanele de studiu și de referință II. Bolnavii din eșantionul de referință I au primit aceleași preparate administrate convențional.

Înregistrarea *regresiei semnelor inflamatorii* oculare în eșantionul de studiu a fost deja în a doua săptămână a aplicării metodei limfotrope, iar resorbția pronunțată la finele săptămânii trei (mean = 17,83±3,5 zile, p<0,005). În eșantionul de referință I respectiv săptămâna a patra –a cincea și a șaptea –a opta (mean = 37,33±6,1 zile). În eșantionul de referință II la aplicarea terapiei limfotrope săptămâna a treia – a patra (mean = 29,5±6,6 zile, p>0,005).

La finele tratamentului specific în toate eșantioanele scade considerabil *ponderea valorilor hiperergice ale IDR PM*, crește ponderea celor negative. Se micșorează și diapazonul valorilor papulei: Eșantionul de studiu: 10 – 15 mm. versus 15 – 20 mm.; eșantionul de referință I: 12 -16 mm. versus 14 – 20 mm.; eșantionul de referință II: 10 -15 mm. versus 15 – 20 mm.

Eșantionul TERI: IDR PM (peste 72 ore) negativă- 24 cazuri (36,9%), pozitivă – 40 (61,5%), hiperergică – 1 caz (1,5%). Toate au fost *fără reacție de focar* din partea globului ocular afectat. Valoarea IDR PM s-a extins de la papulă 5 mm până la 25 mm. Cele mai frecvente au fost valorile 10 mm – 18,5%, 14 mm – 16,7% și 15 mm – 13,0%.

Eșantionul de referință I: IDR PM (72 ore) negativă – 9 cazuri (22,5%), pozitivă – 30 (75,0%), hiperergică – 1 caz (2,5%). În toate cazurile proba intradermală a fost *fără reacție de focar*. Valorile papulei s-au extins de la 4 mm – 1 caz (2,5%) la 20 mm – 1 caz (2,5%). Cel mai frecvent s-au înregistrat valorile „12 mm” – 7 cazuri (17,5%), „15 mm” – 6 cazuri (15,0%), „16 mm” – 4 cazuri (10,0%).

Eșantionul de referință II: IDR PM (72ore) a fost la finele tratamentului negativă – 1 caz (3,2%), pozitivă – 29 cazuri (93,5%), hiperergică – 1 caz (3,2%), *fără reacție de focar*. Valorile papulei s-au extins de la 5 – 1 caz (3,2%) la 20 – 1 caz (3,2%). Cel mai frecvent au fost înregistrate valorile: ”10 mm” – 8 cazuri (25,8%), ”15 mm” – 8 (25,8%), ”14 mm” – 7 (22,5%).($\chi^2= 3,71$, $p>0,005$)

Lipsa reacției de focar din partea ochiului afectat de proces specific la executarea IDR/PM la sfârșitul tratamentului și dispariția semnelor inflamatorii în ochi sunt folosite drept criterii de proces tuberculos ocular tratat, tratament încheiat.

La finele tratamentului la 12 bolnavi Eșantionul TERI a fost executat RBTL. În 66,7% ea a avut valori normale. În 33,3% au rămas ridicate. Valoarea minimă – 0,8 unități, valoarea maximă – 14,0 unități, cel mai frecvent înregistrându-se valoarea 6,0 unități. Eșantionul de referință I: - 6 cazuri. În 3 (50,0%) – valori normale: 2,8; 4,8; 5,0 UT, în 3 – ridicate: 8,6; 26,0; 27,0 UT.

Eșantionul de referință II: - 5 cazuri: în 3 cazuri (9,7%) ea a avut valori ridicate: 6,2 unități, 6,4 și 10,2. Nu s-a observat o corelație directă dintre IDR PM și RBTL cu PPD și dintre RBTL și etiologia tuberculoasă stabilită, similar pentru toate eșantioanele, $\chi^2= 34,01$, $p>0,005$. Ultima poate fi folosită doar ca o metodă auxiliară în procesul complex de diferențiere.

Eșantionul TERI, după tratament, toate *elementele leucocitare* au arătat o tendință pronunțată spre parametri normali, iar leucocitele nesegmentate ($3,19\pm 0,52/0,87\pm 0,22$, $t_{4,9}$) și limfocitele ($29\pm 1,6/34,8\pm 2,01$, $t_{2,3}$) au înregistrat schimbări veridice statistic. În eșantionul de referință I s-a înregistrat o tendință nesemnificativă spre normalizare la majoritatea elementelor leucogramei. În cazul numărului total al leucocitelor, devierea de la normă s-a accentuat ($6,18=>7,08$, $N=6,0$) (tab. 3.3.).

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. neselementate	3,19±0,52	0,87±0,22	3,26±0,48	2,95±0,99
Eozinofile	3,33±0,54	2,53±0,43	2,39±0,5	2,1±0,27
Bazofile	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 ($p < 0,005$)

Eșantionul Referință II, după tratament limfotrop, toate *elementele leucocitare* au arătat o tendință pronunțată spre parametri normali cu veridicitate statistică în cazul eozinofilelor (tab. 3.4.).

Tabelul 3.4. Formula leucocitară a bolnavilor din Eșantionul de referință II (recidive)

Indice	Tratați limfotrop		Netratați limfotrop	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
Leucocite	5,92±0,3	6,67±0,62	7,75±0,86	8,26±0,68
N. segmentate	61,9±1,82	61,7±1,31	60,3±2,6	60±3,34
N. neselementate	1,88±0,35	2±0,62	2,38±0,83	1,63±0,49
Eozinofile	3,71±0,54	2,33±0,35*	3±0,83	3,13±0,51
Bazofile	0,18±0,1	0,17±0,12	0,13±0,13	0,38±0,2
Limfocite	25,5±1,78	27,8±1,54	24±3	27,9±2,67
Monocite	6,824±0,669	6±0,739	10,25±0,851	7±1,212

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

Eșantionul TERI - indicii ILIk, ILI, IA s-au normalizat în toate cazurile ($p < 0,005$). Referință I indicii respectivi au rămas anormali în 25.0%, 15.0% și 15.0% cazuri ($p > 0,005$) (tab. 3.5.).

Tabelul 3.5. 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 ($p < 0,005$)

Eșantionul de referință II - indicii ILIk, ILI, IA au manifestat o tendință clară spre valori normale (tab. 3.6.).

Tabelul 3.6. Indicatorii intoxicației în Eșantionul de referință II, TBO, recidive (abs./%)

Indice	Valori N	Tratați limfotrop		Netratați limfotrop	
		Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
Kalf-Kalif (M±m)	05±0,1	0,61±0,117 4/23,5	0,60±0,042 0/0	0,61±0,119 0/0	0,529±0,149 1/12,5
Indicele imunoreactivității leucocitare (ILI)	0,46±0,12	0,43±0,04 7/41,2	0,44±0,03 2/16,6	0,39±0,061 4/50	0,47±0,061 3/37,5
Indicele de Adaptare (IA)	0,49±0,13	0,41±0,041 9/52,9	0,431±0,035 4/33,3	0,39±0,065 4/50	0,44±0,032 3/37,5

Formula leucogramei s-a îmbunătățit în eșantionul TERI, ce a corelat direct cu eficiența rezultatele clinice ale tratamentului.

Toleranța preparatelor și efecte adverse: Acuzele și manifestările efectelor adverse ale PAT la pacienții din studiu, înregistrate pe parcursul tratamentului, au fost alergice și toxice, combinate în sindroame relativ distincte (tab. 3.7).

Tabelul 3.7. Toleranța tratamentului anti-TB(%)

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

P= 0.001296, p<0,005

Eșantionul de **studiu**: în 47 cazuri (75,3%) bolnavii au tolerat bine preparatele - antituberculoase administrate per os. Reacții alergice nu s-au înregistrat, reacții toxice de orice grad de exprimare – în 14 cazuri (21,5%). Sindrom abdominal diagnosticat la 11 bolnavi (16,9%), hepatită toxică – 2 bolnavi (3,1%), artralгии – 1 caz. Toleranța administrării limfotrope a preparatelor antituberculoase a fost foarte bună în toate 65 de cazuri.

Eșantionul de referință **I**: Toleranța preparatelor antituberculoase a fost bună în 18 cazuri (45%), reacție alergică – 1 caz (2,5%), toxică – 20 bolnavi (50,0%). Au fost înregistrate următoarele reacții adverse: sindromul abdominal – 12 bolnavi (30,0%), hepatită toxică – 6 bolnavi (15,0%), sindromul cutanat – 1 caz (2,5%), semne de neurointoxicație – 1 caz (2,5%), artralгии – 1 caz (2,5%).

Eșantionul de referință **II**: Au suportat relativ bine PAT – 17 bolnavi (54,8%), reacție alergică a fost înregistrată la 2 (6,5%), reacție toxică – la 12 (38,7%). Au fost înregistrate

următoarele reacții adverse: sindrom abdominal – 8 cazuri (25,8%), hepatită toxică – 3 cazuri (9,7%); sindrom cutanat – 2 cazuri (6,5%), artralгии – 1 caz (3,2%). Toți 31 bolnavi au suportat bine metodă limfotropă de tratament. Nu a fost niciun caz de necesitate de-al întrerupere.

S-a constatat că pacienții care au avut în componența tratamentului complex antituberculos administrarea limfotropă a unuia din preparate au tolerat mai bine statistic veridic întreg tratamentul cu mai puține reacții adverse.

Terapia limfotropă (TERI) pe parcursul anilor de monitorizare a fost efectuat de mai multe ori cu diferite preparate.

Eșantionul de **studiu**: TERI cu antituberculoase a fost executat 1 dată/an – 63 bolnavi (96,9%), 2 ori/an – 2 (3,1%). Pentru susținerea funcțiilor vizuale la 38 bolnavi, pe parcursul anilor, li s-au administrat limfotrop preparate trofice. TERI cu preparate trofice executat 1 dată pe an – 36 bolnavi (55,4%), de 2 ori pe an – 2 (3,1%). Din preparate trofice s-au folosit: Actoveghin – 4 bolnavi (10,5% - 6,2%), Taufon 4% - 30 (78,9% - 46,2%), Solcoseril – 2 (5,3% - 3,1%), Emoxipina 1,0% – 15 (23,1%). Total ani TERI cu preparate trofice au fost – 1 an – 19 bolnavi (50,0%), 2 ani – 14 (36,8%), 3 ani – 4 (10,5%), 4 ani – 1 (2,6%).

Eșantionul de referință **II**: S-a executat TERI cu tuberculostatic o dată/an – în 29 cazuri (93,5%), $p > 0,005$ și două ori/ an – 2 (6,5%). Total ani cu TERI antituberculoase: 1 an – 18 cazuri (58,1%), 2 ani – 13 (41,9%). O dată pe an li s-a repetat tratamentul limfotrop cu un preparat trofic – 14 cazuri (45,2%): Actoveghin – 2 (6,5%), Taufon – 13 (41,9%), Cerebrolizina – 1 caz (3,2%), Emoxipina – 3 cazuri (9,7%). Total ani cu TERI cu preparate trofice: 1 an – 5 cazuri (16,1%), 2 ani – 4 (12,9%), 3 ani – 4 (12,9%), 5 ani – 1 caz (3,2%).

Eșantion de referință **I**: aceleași preparate trofice administrate intramuscular, în colir.

Rezultatul comparativ al tratamentului anti-TB la pacienții din studiu și cei tratați în perioada 1965 – 1975 (se folosește termenul de reabilitare medicală), demonstrează eficacitatea superioară a metodei limfotrope (tab. 3.8.).

Tabelul 3.8 AV post-tratament anti-TB

Eșantion	AV < „0,1”	„0,2” < AV < „0,3”	AV norma/ reabilitarea medicală	Invalizi
1965 -1975, n=100	19.5 %*	12,9%	56.1% **	5,2%
TERI, n=65	4,7 %*	5,9 %	76,5% **	-
R I, n=40	19,6 %*	13,7 %	31,4%	2,5%

$P^* = 0,00300$, $p < 0,005$; $P^{**} = 0.003001$, $p < 0,005$

3.4. Concluzii capitolul 3

1. 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.
2. Lipsa predilecției gender la pacienții cu TBO în segmentul de vârstă 14-24 și 35-44, caz nou, predominarea subiecților de sex masculin în segmentul de vârstă 45-65+, caz recidivă, predominarea copiilor din segmentul de vârstă 7-14 ani, a mediului urban (55,1%, $p > 0,005$), din zona Centru și Nord, cu condiții de trai satisfăcătoare, de ocupație muncitor calificat (22,8%), muncitor necalificat (13,2%) și reprezentant al sferei intelectuale (10,3%), fără statut social vulnerabil, sunt printre caracteristicile socio-demografice de bază determinate.
3. Studiul a pus în evidență diagnosticarea tardivă a pacienților cu TBO, inclusiv a celor simptomatici, cu tratament antiinflamator ineficient în anamneză (89,8%, $p < 0,0001$), 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%).
4. A fost demonstrat rolul cumulativ diagnostic al semnelor de intoxicație cronică (Indicele imunoreactivității leucocitare, Kalf-Kalif, Indicele de adaptare), 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.
5. A fost pus în evidență faptul recidivării TBO în 2/3 cazuri din sursa TB pulmonară.
6. Tuberculoza afectează orice strat al globului ocular. Tuberculoza oculară la pacienții din studiu s-a manifestat în următoarele forme clinice: corioretinita, uveita, keratita, sclerita, iridociclita, cu afectarea combinată a mai multor straturi oculare: corio-retinita (27,2%), kerato-uveita și sclero-kerato-uveita (30,9%).
7. 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 monooculare în 2/3 cazuri și o durată mare de la apariția primelor simptome la instalarea diagnosticului, cu tergiversarea tratamentului anti-TB. Rezultatele studiului demonstrează necesitatea ameliorării strategiei managementului TBO cu scopul diagnosticului timpuriu, reducerii numărului de complicații și a invalidității precoce.
8. Schimbările evolutive ale patternurilor clinice ale TBO în comparație cu perioada 1965-1975 s-au manifestat prin creșterea ponderii uveitelor nongranulomatoase (de la 12,0% - la

30,88%, $p < 0,005$) și o tendință de creștere a inflamației polului anterior al ochiului (14,0% - 19,12%), micșorarea ponderii corioretinitelor granulomatoase (49,0% - 27,2%).

9. Tratamentul complex antituberculos al TBO a fost mai eficient în scăderea intoxicației în eșantionul TERI (normalizarea indicilor ILI, Kalf-Kalif, IA statistic veridic, $p < 0,005$) comparativ cu eșantionul de Referință I.
10. Pacienții din eșantionul TERI au tolerat mai bine tratamentul antituberculos (75,3%, $p < 0,005$), în comparație cu eșantionul de referință I (45,0%) și referință II (54,8%).

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

4.1. Eficacitatea metodei endolimfatice regionale indirecte în cadrul tratamentului complex la bolnavii cu tuberculoză oculară activă

Pentru compararea eficacității tratamentului în loturile de studiu s-au analizat toate datele examinării la depistare, pe parcursul și la încheierea tratamentului antituberculos, nivelul/calitatea AV fiind inclusă în rezultatul procesului inflamator ocular (conform SUN Working Group) [81].

Examenul oftalmologic la finele tratamentului antituberculos

Acuze post tratament

- scăderea AV: eșantionul TERI – 18 cazuri (27,7%), eșantionul de referință I – 26 (65,0%), eșantionul de referință II – 18 (58,1%), $\chi^2=16,45$, $p<0,0001$.

- dureri oculare periodice: eșantionul TERI – 2 cazuri (3,0%), eșantionul de referință I – 6 (15,0%), eșantionul de referință II – 7 (22,6%), $\chi^2=16,49$, $p<0,0001$.

- jenă oculară : eșantionul de referință I – 1 caz (2,5%), eșantionul de referință II – 3 cazuri (9,7%), $\chi^2=6,92$, $p>0,005$.

- înroșirea globului ocular periodică: eșantionul TERI – 1 caz (1,5%) eșantion de referință I – 4 (10,0%), eșantion de referință II – 6 (19,4%), $\chi^2=12,12$, $p<0,005$.

- pierderi de câmp vizual: eșantion de referință II – 1 caz (3,2%).

Acuzele de bază ale pacienților tratați de TBO sunt scăderea AV, înroșirea periodică a globilor oculari, dureri oculare periodice. Întâietatea în acuze de scădere AV o deține eșantionul de referință I, urmat de eșantionul de referință II, apoi de eșantionul TERI, confirmată statistic. La capitolul înroșire și durere periodică pe primul loc se situează eșantionul de referință II.

AV după tratament

Eșantionul **TERI**, Valoarea AV post tratament la OD afectați: „0”-1 ochi (2,2%); „0,2”-1 (2,2%); „0,3”-1 (2,2%); „0,5”-2 ochi (4,3%); „0,6”-1 (2,2%); „0,7”-2 ochi (4,3%); „0,8”-1; „0,9”-1 ochi (2,2%); „1,0”-19 (41,3%); „1,5”-13 (28,3%); „2,0”-4 (8,7%).

Cu AV relativ joasă până la „0,7”, au rămas ochii din afecțiunile bilaterale. Cu AV maximală „2,0” – 4 ochi din afecțiuni monolaterale. Cu AV = „1,0” și „1,5” predomină cu un caz ochii cu afecțiune monolaterală. Valoarea AV la OS afectați post tratament: „0,1”-3 ochi (7,7%); „0,2”-2 (5,1%); „0,3”-1 ochi (2,6%); „0,5”-1 (2,6%); „0,6”-1(2,6%); „0,8”-1 (2,6%); „1,0”-18 ochi (46,2%); „1,5”-12 ochi (30,8%). AV după tratament la OD afectați s-a încadrat de la „0” – 1 ochi (1,5%) la „2,0” – 4 (6,2%). Printre AV relativ joasă (până la „0,7”) sunt 5 ochi cu afecțiune

monolaterală și 3 cu afecțiune bilaterală. Cu AV = „1,0” sunt de 2 ori mai mulți ochi din afecțiune bilaterală. Cu AV = „1,5” sunt de 2 ori mai mulți ochi din afecțiune monolaterală. AV=N cu valorile „1,0” – 19 cazuri (29,2%), „1,5” – 13 (20,0%), „2,0” – 4 (6,2%). Bolnavi cu vederea restabilită până la normă la OD – 36 (55,4%). AV post tratament la OS afectați s-a extins de la „0,1” – 3 cazuri (4,8%) la „1,5” – 11 (16,9%). AV=N cu valorile „1,0” – 18 cazuri (27,7%), „1,5” – 11 (16,9%). Bolnavii cu vederea restabilită până la normă la OS – 29 cazuri (44,6%).

Total AV norma la încheierea tratamentului – **66 ochi** afectați (**76,7%**), **52** bolnavi (**80%**).

Eșantionul de **referință I**, Valoarea AV post tratament la OD afectați: „0,08” – 1 ochi (4,3%); „0,1” – 2 (8,7%); „0,2” – 2 (8,7%); „0,3” – 2 (8,7%); „0,4” – 1 (4,3%); „0,5” – 2 (8,7%); „0,6” – 1 (4,3%); „0,8” – 2 (8,7%); „0,9” – 1; „1,0” – 8 ochi (34,8%); „1,5” – 1 (4,3%). Cu AV sub „0,7” predomină ochii din afecțiune bilaterală: 7 versus 4. Cu AV=„1,0” sunt 5 ochi din afecțiune monolaterală versus 3 ochi din afecțiune bilaterală. AV maximă în acest lot 1,5 a atins-o 1 ochi din afecțiune monolaterală. Valoarea AV după tratament la OS: „0,0” – 1 ochi (3,7%); „0,01” – 1 ochi (3,7%); „0,06” – 1 (3,7%); „0,08” – 1 (3,7%); „0,09” – 2 (7,4%); „0,1” – 1 (3,7%); „0,2” – 2 (7,4%); „0,3” – 1 (3,7%); „0,5” – 1 (3,7%); „0,6” – 1 (3,7%); „0,7” – 3 ochi (11,1%); „0,8” – 1 (3,7%); „0,9” – 4 (14,8%); „1,0” – 7 ochi (25,9%). Cu AV relativ joasă sub „0,7” sunt 8 ochi din afecțiune monolaterală și 4 ochi din afecțiune bilaterală. Cu AV=„1,0” sunt 4 ochi din afecțiune monolaterală versus 3 ochi din afecțiune bilaterală. AV OD după tratament: s-a extins de la valoarea „0,08” – 1 caz (2,5%) la „1,5” – 1 caz (2,5%). Bolnavi cu AV=N la OD – 9 cazuri (22,5%). AV OS s-a extins de la valoarea „0” – 1 caz (2,5%) la „1,5” – 2 cazuri (5,0%). Cu AV=N la OS – 9 cazuri (22,5%).

Total AV norma la încheierea tratamentului – **18 ochi** (**35,3%**), **15** pacienți (**37,5%**).

Eșantionul de **referință II**, Valoarea AV post tratament la OD afectați: „0,09” – 1 ochi (5,9%); „0,1” – 2 ochi (11,8%); „0,3” – 1 (5,9%); „0,5” – 1 (5,9%); „0,7” – 1 (5,9%); „0,8” – 2 (11,8%); „0,9” – 1 (5,9%); „1,0” – 8 ochi (47,1%). Valoarea AV OS afectați: „0,01” – 1 ochi (5%); „0,1” – 1 (5%); „0,3” – 1 (5%); „0,4” – 1 (5%); „0,6” – 1 (5%); „0,7” – 1 (5%); „0,8” – 3 ochi (15%); „0,9” – 1 (5%); „1,0” – 10 ochi (50%).

La OD afectați cu AV sub „0,7” – 3 ochi din afecțiune monolaterală versus 2 ochi din afecțiune bilaterală. AV=„1,0” o au 3 ochi din afecțiune monolaterală versus 5 ochi din afecțiune bilaterală.

La OS afectați cu AV relativ joasă sub „0,7” predomină 3 ochi din afecțiune monolaterală: versus 2 bilaterale. Cu AV=„1,0” sunt 4 ochi din afecțiune monolaterale și 6 ochi din afecțiune bilaterală.

AV după tratament la OD s-a extins de la valori „0,09” – 1 caz (3,2%) la „1,0” – 8 cazuri (25,8%). AV după tratament la OS s-a extins de la „0,01” – 1 caz (3,2%) – la „1,0” – 10 cazuri (32,6%).

Total AV norma la încheierea tratamentului –**18 ochi** afectați (**45,0%**), **13** pacienți (**41,9%**).

La încheierea tratamentului specific Media AV+SD (devierea standard), ES (eroarea):
Eșantion **TERI***: AV ODmedie=1,16±0,42, ES=0,05, AV OSmedie=1,09±0,49, ES=0,05.
Eșantion **R I***: AV ODmedie=0,79±0,33, ES=0,05, AV OSmedie=0,73±0,40, ES=0,06.
Eșantion **R II**: AV ODmedie=0,82±0,31, ES=0,05, AV OSmedie=0,83±0,28, ES=0,05.
Pentru AV ODmedie, F=15,341, p<0,0001; pentru AV OSmedie, F=9,910, p<0,0001.

Examinarea biomicroscopică

Starea *conjunctivei* la examinare: Eșantionul TERI: congestie ușoară – 1 caz (1,5%). Eșantionul de referință I: congestie ușoară – 3 cazuri (7,5%). Eșantionul de referință II: congestie ușoară – 5 cazuri (16,1%), congestie moderată – 1 (3,2%), $\chi^2=14,60$, p>0,005.

Congestia pronunțată și moderată a fost remediată complet în loturile de studiu/TERI și de referință I, în Eșantionul de referință II s-a micșorat considerabil numărul pacienților cu congestie moderată, de la 45,2% la 3,2%. (p<0,005)

Starea *corneei*: Eșantionul TERI: cu vase noi-formate – 2 bolnavi (3,0%), cu opacifiere – 12 (18,5%). Eșantionul de referință I: cu vase noi-formate – 6 cazuri (15,0%), cu opacifiere – 16 (40,0%), cu precipitate – 5 (12,5%). Eșantionul de referință II: cu vase noi-formate – 5 cazuri (16,1%), opacifierea corneei – în 11 (35,5%), precipitate – 1 caz (3,2%).(p>0,005)

Aspectul corneei a revenit la normal la o parte din pacienți, dispărând semnele inflamatorii cum ar fi edemul, descemetita, infiltratele corneene, ulceratiia. Ca reziduale au fost înregistrate neovascularizarea corneei și opacifierea (cicatrizarea) ei. Cu vase noi-formate ale corneei nesemnificativ predomină eșantionul de referință II, cu cicatrizare eșantionul de referință I. În eșantionul de studiu este cel mai mic procentaj al pacienților cu sechelele date.

Caracteristica opacifierii corneei: Eșantionul de studiu: opacifiere fină – 8 cazuri (12,3%), pronunțată – 4 (6,2%). Eșantionul de referință I: fină –10 cazuri (25%), pronunțată – 6 (15%). Eșantionul de referință II: fină – 9 (29,0%), opacifiere pronunțată – 2 (6,5%). În toate loturile predomină forma fină a opacifierii corneene. ($\chi^2=5,63$, p>0,005)

Precipitatele reziduale ale corneei: Eșantionul de referință I: punctiforme – 4 cazuri (10%). Eșantionul de referință II: punctiforme –1 caz (3,2%). Precipitatele se regăsesc doar la

pacienții eșantioanelor de referință I și de referință II, predominând cel dintâi. Forma punctiformă a precipitatelor este cea care predomină printre precipitatele reziduale. ($p > 0,005$)

Poziționarea precipitatelor corneene: Eșantionul de referință I: jumătatea de jos a corneei – 4 cazuri (10,0%), într-un cadran – 1 caz (2,5%). Eșantionul de referință II: pe jumătatea de jos a corneei – 1 caz (3,2%). Cel mai frecvent precipitatele rămân în partea de jos a corneei, asta fiind și localizarea cel mai des înregistrată la depistare. ($\chi^2 = 0,20$, $p > 0,005$)

Culoarea precipitatelor reziduale: Eșantionul de referință I: albe-gri – 5 cazuri (12,5%), Eșantionul de referință II: albe-gri – 1 caz (3,2%).

Numărul precipitatelor: Eșantionul de referință I: câteva – 5 cazuri (12,5%), Eșantionul de referință II: câteva – 1 caz (3,2%).

În urma tratamentului specific s-au reabsorbit precipitatele multiple și în formă de conglomerat la pacienții din toate eșantioanele. Persistă precipitatele mărunte reziduale, câteva la număr, în eșantioanele de referință.

Sensibilitatea corneei: Eșantionul TERI: scăzută – 4 cazuri (6,2%), Eșantionul de referință I: scăzută – 6 (15%), Eșantionul de referință II: scăzută – 5 (16,1%). ($\chi^2 = 7,36$, $p > 0,005$)

Camera anterioară: Eșantionul TERI: CA mărime normală (100%), fără resturi de fibrină. Eșantionul de referință I: CA mărime normală – 39 cazuri (97,5%), cu resturi de fibrină – 1 (2,5%). Eșantionul de referință II: CA mărime normală – 31 cazuri (100%), cu resturi de fibrină – 1 (3,2%). Aspectul CA s-a normalizat la toți pacienții eșantionului TERI și practic la toți din celelalte două loturi. ($p > 0,005$)

Starea irisului: Eșantionul TERI: Irisul cu atrofie locală – 3 bolnavi (4,6%). Eșantionul de referință I: cu defect post-tubercul – 1 (2,5%), cu desen șters – 2 (5,0%), atrofie locală – 3 (7,5%). Eșantionul de referință II: cu desen șters – 1 (3,2%), cu atrofie locală – 2 (6,5%). ($p > 0,005$)

Starea pupilei: Eșantionul TERI: cu aderențe posterioare – 6 bolnavi (9,2%). Eșantionul de referință I: cu aderențe posterioare – 5 (12,5%), ocluzia pupilei – 1 (2,5%). Eșantionul de referință II: cu aderențe – 11 (35,5%), secluzia pupilei – 1 (3,2%), midriază post-traumatică – 1 (3,2%). ($p > 0,005$)

Aderențele posterioare tuberculoase sunt foarte trainice. Odată formate, practic nu se mai supun ruperii. Sunt vizibile la inducerea midriazei, când pupila este deformată în funcție de localizarea aderenței. Este foarte important prevenirea lor prin inducerea alternativă a midriazei-miozei pupilei.

Cristalinul: Eșantionul TERI: cu opacifiere incipientă a capsulei – 9 cazuri (13,8%), cu depuneri de pigment pe suprafața anterioară a cristalinului – 1 (1,5%). Eșantionul de referință I:

opacifiere în 5 cazuri (12,5%), cu depuneri de pigment pe SA – 2 (5,0%), cu rest de fibrină pe SA – 1 (2,5%). Eșantionul de referință II: opacifierea capsulei – 2 cazuri (6,5%), cu depuneri de pigment pe SA a cristalinului – 4 (12,9%), cu depuneri de fibrină pe SA – 1 (3,2%). ($p > 0,005$)

Opacifierea cristalinului, adică formarea cataractei complicate, secundare inflamației tuberculoase intraoculare, este o sechele post tuberculoasă care poate fi rezolvată operator, pe un ochi fără semne de inflamație activă. În Eșantioanele TERI și de referință II s-a reușit stabilizarea acestui fenomen, în eșantionul de referință I s-a obținut o dinamică negativă cu 2,5% ($\chi^2=10,62$, $p > 0,005$). Depunerile de fibrină de pe suprafețele cristalinului și din CA s-au reabsorbit complet doar la pacienții din eșantionul TERI. Rămășițele de pigment, semn al perturbării stratului pigmentar al uveicii în urma inflamației, sunt sechele persistente, se regăsesc în toate loturile de studiu.

Corpul vitros: Eșantionul TERI: opacifieri fine plutitoare – 11 bolnavi (16,9%), Eșantionul de referință I: opacifieri fine - 6 (15,0%), masive – 1 caz (2,5%), Eșantionul de referință II: opacifieri fine – 4 (12,9%), masive – 1 (6,5%). Simptomul Tyndall a dispărut la toți pacienții din toate loturile. Opacifierile din CV în inflamația tuberculoasă se reabsorb greu și persistă la pacienții din toate loturile. În eșantionul de referință TERI ele sunt fine și diminuează vederea în mai mică măsură decât cele masive de la pacienții din eșantioanele de referință I și de referință II ($p > 0,005$).

Investigarea *tensiunii intraoculare*: Eșantionul TERI PIO Norma în 100% cazuri, Eșantionul de referință I Norma în 100% cazuri, Eșantionul de referință II PIO ridicată 1 caz (3,2%), PIO Norma în 96,8% cazuri ($\chi^2=3,41$, $p > 0,005$).

Biomicroscopia cu fluoresceină nu a descoperit patologii în nici unul din eșantioane. Epiteliul cornean este integru la toți pacienții din toate loturile.

Examenul fundului de ochi: Eșantionul TERI: p.n.o norma în 50 cazuri (76,9%), p.n.o. voalată - în 14 (21,5%), decolorată – 1 (1,5%). Eșantionul de referință I: p.n.o. norma – 19 cazuri (47,5%), p.n.o. voalată – 20 (50,0%), decolorată – 1 (2,5%). Eșantionul de referință II: p.n.o. norma – 16 cazuri (51,6%), voalată – 15 (48,4%). ($\chi^2=13,17$, $p < 0,005$)

Gradul voalării p.n.o.: Eșantionul TERI: superior și inferior – 13 cazuri (20,0%), marginea nazală – într-un caz (1,5%). Eșantionul de referință I: superior și inferior – 6 cazuri (15,0%), marginea nazală – 12 (30,0%), voalată circumscris – 2 (5,0%). Eșantionul de referință II: superior și inferior – 10 (32,3%), marginea nazală – 5 (16,1%). ($\chi^2=13,70$, $p < 0,005$)

Vasele sanguine ale retinei: Eșantionul TERI: venele retiniene au avut calibru normal în 18 cazuri (27,7%) cu diferență statistic veridică ($\chi^2=87,64$, $p < 0,005$), dilatate – 47 cazuri (72,3%), dilatate ușor 41 cazuri (63,1%), dilatate mediu – 6 cazuri (9,2%). Arterele retiniene aspect normal

– 50 cazuri (76,9%), ($\chi^2=29,21$, $p<0,005$), îngustate – 15 cazuri (23,1%), îngustate ușor – 11 cazuri (16,9%), mediu – 4 cazuri (6,2%). Eșantionul de referință I: venele calibrul normal – 5 cazuri (12,5%), dilatate în 35 cazuri (87,5%), dilatate ușor – 6 cazuri (15,0%), dilatate mediu 24 cazuri (60,0%), pronunțat – 5 (12,5%). Arterele retiniene calibrul normal – 9 cazuri (22,5%), îngustate – 31 cazuri (77,5%), ușor – 15 cazuri (37,5%), mediu – 13 cazuri (32,5%), pronunțat – 3 cazuri (7,5%). Eșantionul de referință II: venele calibrul normal – 6 cazuri (19,4%), dilatate ușor – 7 cazuri (22,6%), dilatate mediu – 17 cazuri (54,8%), dilatate pronunțat – 1 caz (3,2%). Arterele retiniene cu aspect normal – 10 cazuri (32,3%), îngustate – 21 (67,7%), ușor – 9 cazuri (29,0%), moderat – 11 cazuri (35,5%), pronunțat – 1 caz (3,2%).

Focar corioretinian

Eșantionul TERI: focare vechi corioretiniene – 22 cazuri (33,8%): solitar – 10 (15,4%), multiple – 12 cazuri (18,5%), pigmentarea în formă de bată în 22 cazuri (33,8%), în formă de conglomerat – 5 (7,7%), pigmentarea focarelor proaspete – 13 cazuri (20,0%). Eșantionul de referință I: focare vechi corioretiniene în 14 cazuri (35,0%), solitar – 6 cazuri (15,0%), focare multiple – în 8 cazuri (20,0%), cu pigment bată – 14 cazuri (35,0%), conglomerat – 2 cazuri (5,0%), formarea batei pigmentare la focarele proaspete în 6 cazuri (15,0%). Eșantionul de referință II: focare vechi corioretiniene – 6 cazuri (19,4%), solitar – 2 cazuri (6,5%), multiple în 4 cazuri (12,9%), cu pigment la periferie – 6 cazuri (19,4%), în formă de conglomerat – 2 cazuri (6,5%), bată pigmentară în formare – 3 cazuri (9,7%). ($p>0,005$)

Localizarea focarului corioretinian: Eșantionul TERI: centrală – 8 cazuri (12,3%), para papilară – 1 caz (1,5%), paramaculară – 15 cazuri (23,1%), periferică – 5 cazuri (7,7%). Eșantionul de referință I: centrală – în 6 cazuri (15,0%); para papilară - 3 cazuri (7,5%) și paramaculară – 7 cazuri (17,5%); și în 4 cazuri (1,0%) periferică. Eșantionul de referință II: centrală – 1 caz (3,2%), paramaculară – 4 cazuri (12,9%), periferică – 1 caz (3,2%). ($p>0,005$)

Retina: Eșantionul TERI: aspect normal – 43 cazuri (66,2%), focare post-inflamatorii vechi (atrofice) – 22 cazuri (33,8%), dintre care focare corio-retiniene în stadiu de pigmentare – 13 cazuri (20,0%). Eșantionul de referință I: aspect normal – 26 cazuri (65,0%), focare post-inflamatorii vechi (atrofice) – 14 cazuri (35,0%), dintre care focare corio-retiniene în stadiu de pigmentare – 6 cazuri (15,0%). Eșantionul de referință II: aspect normal – 24 cazuri (77,4%), aspect atrofiat – 1 caz (3,2%), focar post inflamator vechi – 6 cazuri (19,4%), din care focare în stadiu de pigmentare 3 cazuri (9,7%). ($p>0,005$)

Câmpul vizual: Eșantionul TERI: norma în 42 cazuri (64,6%), îngustat – 1 caz (1,5%), pierderi de câmp – 22 cazuri (33,8%). Eșantionul de referință I: norma în 25 cazuri (62,5%),

îngustat – 1 caz (2,5%) și cu pierderi de câmp – 14 (35,0%). Eșantionul de referință II: norma în 22 cazuri (70,9%), îngustat – 3 (9,7%), pierderi de câmp în 6 (19,4%). ($p>0,005$)

Simțul cromatic: Eșantionul TERI: norma – 62 cazuri (95,4%), patologic – 3 (4,6%). Eșantionul de referință I: norma – 36 cazuri (90,0%), patologic în 4 (10,0%). Eșantionul de referință II: norma – 29 cazuri (93,5%), patologic în 2 (6,5%). ($p>0,005$)

Schimbări organice ireversibile:

Sechele ale *corneei*: Eșantionul TERI – 14 bolnavi (21,5%), Eșantionul de referință I – 27 (67,5%), Eșantionul de referință II – 17 (54,8%). Sechele ale *pupilei* (aderențe): Eșantionul TERI – 6 (9,2%), Eșantionul de referință I – 6 (15,0%), Eșantionul de referință II – 12 (38,7%). Sechele *crystalin*: Eșantionul TERI – 10 bolnavi (15,4%), Eșantionul de referință I – 8 (20,0%), Eșantionul de referință II – 7 (22,6%). Sechele *corp vitros*: Eșantionul TERI – 11 bolnavi (16,9%), Eșantionul de referință I – 7 (17,5%), Eșantionul de referință II – 5 (16,1%). Sechele ale *retinei*: Eșantionul TERI – 22 cazuri (33,8%), Eșantionul de referință I – 14 (35,0%), Eșantionul de referință II – 6 (19,4%).

Total Sechele: Eșantionul de studiu/TERI – 63 cazuri (96,9%), cu diferență statistică veridică ($\chi^2=83,70$, $p<0,005$). Eșantionul de referință I – 62 cazuri (155,0%). Eșantionul de referință II – 47 cazuri (151,6%). La majoritatea bolnavilor de TBO se regăsesc diferite sechele cu multiple localizări. În eșantionul de studiu ele sunt mai fine și mai restrânse.

Rezultatele tratamentului complex antituberculos la încheierea tratamentului specific în funcție de sistarea procesului inflamator, regresia simptomelor oculare, orice schimbare a AV și restabilirea completă a AV:

Eșantionul TERI: simptomatică, fără creșterea AV – 2 bolnavi (3,1%), ameliorare cu creșterea AV – 19 bolnavi (29,2%), ameliorare pronunțată cu restabilirea AV – 44 bolnavi (67,7%). Eficiența tratamentului separat pentru OS afectat în cazul diferenței în afecțiune bilaterală: ameliorarea cu creșterea AV – 2 cazuri (3,0%), ameliorare pronunțată cu restabilirea AV – 6 cazuri (9,2%).

Eșantionul de referință I: simptomatică fără creșterea AV – 17 bolnavi (42,5%), ameliorare cu creșterea AV – 19 bolnavi (47,5%), ameliorare pronunțată cu restabilirea AV – 2 bolnavi (5,0%), suprimarea inflamației, dar scăderea AV – 2 bolnavi (5,0%). Eficiența tratamentului pentru OS în cazul diferenței în afectări bilaterale – ameliorarea cu creșterea AV – 3 bolnavi (7,5%).

Eșantionul de referință II: simptomatică fără creșterea AV – 7 bolnavi (22,6%); ameliorare cu creșterea AV – 12 bolnavi (38,7%); ameliorare pronunțată cu restabilirea AV – 11 bolnavi

(35,5%); suprimarea inflamației, dar scăderea AV – 1 bolnav (3,2%). În cazul afectării bilaterale pentru OS ameliorare cu creșterea AV – într-un caz (3,2%) (tab. 4.1.).

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

Cauzele ineficienței tratamentului: Eșantionul TERI: schimbări organice ireversibile cu impact asupra AV – 33 bolnavi/ 44 ochi (48,5%): cataractă complicată – 9 cazuri, 13 ochi (13,8%), leucom cornean – 2 cazuri, 2 ochi (3,1%), cicatrice retiniană – 22 cazuri, 29 ochi (33,8%); schimbări organice ireversibile (sechele) – 66 bolnavi (97,06%). Eșantionul de referință I: schimbări organice ireversibile cu impact asupra AV – 18 bolnavi 31 ochi (50,0%): cataractă complicată – 4 bolnavi, 6 ochi (10,0%), leucom cornean – 2 bolnavi, 4 ochi (5,0%), cicatrice retiniană – 14 bolnav, 21 ochi (35,0%); schimbări organice ireversibile (sechele) – 38 cazuri (97,5%). Eșantionul de referință II: schimbări organice ireversibile cu impact asupra AV – 13 cazuri/16 ochi (41,9%): cataractă complicată – 1 bolnav, 1 ochi (3,2%), leucom cornean – 4 bolnavi, 5 ochi (12,9%), cicatrice retiniană – 6 cazuri, 8 ochi (19,4%), anoftalm – 2 bolnavi, 2 ochi (6,5%); schimbări organice ireversibile (sechele) – 30 cazuri (96,8%).

S-a comparat rata pacienților cu AV scăzută după finisarea tratamentului din eșantioanele de studiu. Pacienții au fost divizați în subgrupuri cu AV foarte joasă, până la “0,1”, joasă, până la “0,3” și relativ bună și bună, de la “0,3” până la 1,0 – 1,5/2,0 (tab. 4.2.).

Tabelul 4.2. Valorile comparative ale AV<N în eșantioane

Eșantion	AV < „0,1”	„0,2” < AV < „0,3”	AV > „0,3”
TERI, n=65	4,7 %	5,9 %	89,4 %*
R I, n=40	19,6 %	13,7 %	66,7 %**
R II, n=31	15,0 %	5,0 %	80,0 %***

*p<0,0001, **p<0,005, ***p<0,005

În toate eșantioanele statistic veridic predomină la încheierea tratamentului pacienții cu AV relativ bună: interval “0,3” – “1,0” (“1,5-2,0” în eșantionul TERI).

Pentru compararea eficienței tratamentului complex antituberculos s-a confruntat rata pacienților la care s-a obținut normalizarea AV la încheierea tratamentului (tab. 4.3.).

Tabelul 4.3. Rata AV normale și AV relativ bună (%)

AV	Eșantion TERI, n=85		Eșantion R I, n=51ochi		Eșantion R II, n=40	
Valorile AV	AV > „0,3”	AV norma	AV > „0,3”	AV norma	AV > „0,3”	AV norma
Rata %	89,4	76,5*	66,7	31,4*	80,0	45,0*

*P=0,000469, p<0,005

S-au determinat valorile medii ale AV a ochilor afectați de proces tuberculos la inițierea și la încheierea tratamentului pe eșantioane: **TERI**, OD afectați – AV medie inițială = 0,45 (range 0 - 1,5), AV medie la încheierea tratamentului = 1,2 (range 0,1 - 2,0), OS afectați – AV medie inițială = 0,38 (range 0,01- 1,0), AV medie la încheierea tratamentului = 1,07 (range 0 - 1,5).

Eșantionul de referință **I**, OD AV medie inițială = 0,58 (range 0,01 - 1,0), AV medie la încheierea tratamentului = 0,82 (range 0,2 - 1,5), OS - AV medie inițială = 0,40 (range 0 - 1,0), AV medie la încheierea tratamentului = 0,55 (range 0-1,0).

Eșantionul de referință **II**, OD - AV medie inițială = 0,34 (range 0 - 0,9), AV medie la încheierea tratamentului = 0,58 (range 0 - 1,0), OS - AV medie inițială = 0,39 (range 0,08 - 1,0), AV medie la încheierea tratamentului = 0,78 (range 0,1-1,5) (tab. 4.4.).

La încheierea tratamentului specific la pacienții din eșantioanele TERI și de referință II s-a înregistrat o creșterea a AV și la ochii neafectați de TB, ce presupune influența benefică a metodei limfotrope asupra stării endoecologice și funcționale a bazinului limfatic ocular, dar fără a atinge diferență statistic veridică (F=0,018, p>0,005).

AV medii a ochilor congeneri, neafectați de proces tuberculos la inițierea și la finisarea tratamentului: Eșantion studiu, OD – AV medie inițială = 1,06 (range 0,9 - 1,5), AV medie la încheierea tratamentului = 1,33 (range 1,0 - 2,0), OS – AV medie inițială = 1,1 (range 0 - 1,5), AV medie la încheierea tratamentului = 1,3 (range 0 - 2,0); eșantion de referință I, OD AV medie inițială = 0,97 (range 0,7 - 1,0), AV medie la încheierea tratamentului = 0,97 (range 0,7 - 1,0), OS - AV medie inițială = 1,1 (range 0,6 - 2,0), AV medie la încheierea tratamentului = 1,1 (range 0,6 - 2,0); eșantion de referință II OD - AV medie inițială = 0,99 (range 0,4 - 1,5), AV medie la încheierea tratamentului = 1,1 (range 0,5 - 1,5), OS - AV medie inițială = 0,95 (range 0,6 - 1,0), AV medie la încheierea tratamentului = 1,0 (range 0,6 -1,0) (tab. 4.5.).

Tabelul 4.4. Valorile medii ale AV la ochii afectați de tuberculoză

Eșantion	AVmed. inițială, intervalul OD	AVmed. tratată intervalul OD	AVmed. inițială, intervalul OS	AVmed. 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=27	0,58 (0,01 - 1,0)	0,82 (0,2 - 1,5)	0,40 (0 - 1,0)	0,55 (0-1,0)
RII nOD=46/OS=39	0,34 (0 - 0,9)	0,58 (0 - 1,0)	0,39 (0,08 - 1,0)**	0,78 (0,1-1,5)**

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

Tabelul 4.5. Valorile medii ale AV la ochii congeneri

Eșantion	AVm. inițială OD	AVm. tratată OD	AVm. inițială OS	AVm.tratată OS
TERI nOD=46/OS=39	1,06 (0,9 - 1,5)	1,33 (1,0 - 2,0)	1,1 (0 - 1,5)	1,3 (0 - 2,0)
RI nOD=22/OS=27	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=46/OS=39	0,99 (0,4 - 1,5)	1,1 (0,5 - 1,5)	0,95 (0,6 - 1,0)	1,0 (0,6 -1,0)

F=0,018, p>0,005

4.2. Eficacitatea tratamentului limfotrop în diferite localizări ale procesului TBO

În studiu au fost incluși 136 bolnavi, total 176 ochi afectați, care în funcție de localizarea procesului specific s-au repartizat pe următoarele diagnoze: *keratită* TB – 15 bolnavi (11,03%)/ 17 ochi afectați de tuberculoză (OTB)(9,66%), *kerato-uveită* – 26 bolnavi (19,12%)/ 37OTB (21,02%), *uveită* – 42b. (30,88%)/ 52 OTB (29,55%), *corioretinită* – 37b. (27,21%)/ 53 OTB (30,11%), *sclero-uveită* – 7b. (5,15%)/ 7 OTB (3,98%), *sclero-kerato-uveită* – 9b. (6,62%)/ 10 OTB (5,68%). Se observă că ponderea procentuală a numărului bolnavilor și OTB diferă neînsemnat. Predomină neînsemnat per pacient inflamația granulomatoasă tuberculoasă a polului posterior – corioretinita. Toate localizările se regăsesc în toate eșantioanele.

Eșantionul de studiu/TERI – 65 bolnavi/ 85 ochi afectați: *keratită*: 7 bolnavi/ 8 ochi afectați; *kerato-uveită*: 12 bolnavi/ 19 OTB; *uveită*: 21 bolnavi/ 27 OTB; *corioretinită*: 19 bolnavi/ 26 OTB; *sclero-uveită*: 4 bolnavi/ 4 OTB; *sclero-kerato-uveită*: 2 bolnavi/ 2 ochi afectați.

Eșantionul de referință I – 40 bolnavi/ 51 ochi afectați: *keratită*: 6 bolnavi/ 7 ochi afectați; *kerato-uveită*: 5 bolnavi/ 7 OTB; *uveită*: 9 bolnavi/ 10 OTB; *corioretinită*: 13 bolnavi/ 20 OTB; *sclero-uveită*: 2 bolnavi/ 2 OTB; *sclero-kerato-uveită*: 5 bolnavi/ 5 ochi afectați.

Eșantionul de referință II – **31 bolnavi/ 40 ochi** afectați: *keratită*: 2 bolnavi/ 3 ochi afectați; *kerato-uveită*: 9 bolnavi/ 11 OTB; *uveită*: 12 bolnavi/ 15 OTB; *corioretinită*: 5 bolnavi/ 7 OTB; *sclero-uveită*: 1 bolnav/ 1 ochi; *sclero-kerato-uveită*: 2 bolnavi/ 3 ochi afectați.

Keratita tuberculoasă: Eșantionul de studiu/TERI – cu diagnoza keratită TB au fost 2 bolnavi care aveau afecțiune monolaterală la OD, cu AV la depistare 0,9 și 1,0. La finele tratamentului AV a crescut la primul bolnav cu 10%, ajungând la normă – 1,0. La al doilea creșterea a fost de 50%, ajungând la 1,5, norma la acest pacient, conform ochiului congener. Tot în acest lot au fost 4 bolnavi cu afectare monolaterală la OS. AV la depistare: 1 bolnav AV=0,01; 2-lea bolnav AV = 0,4; 3-lea bolnav AV= 0,5; 4-lea bolnav AV=1,0. După tratamentul limfotrop 1 bolnav AV= 0,1; 2 – AV= 1,0; 3 – AV= 1,0; 4 – AV= 1,5. De asemenea în lotul TERI a fost 1 bolnav cu afecțiune bilaterală – 2 OTB. AV inițială la ambii ochi a fost 0,5. La finele tratamentului acești ochi au atins AV = 1,5. Creșterea în aceste 2 cazuri a constituit 100%. Din 7 bolnavi 2 au fost cu afectare monolaterală a ochiului drept (OD), 4 bolnavi cu afectare monolaterală a ochiului stâng (OS) și 1 cu afectare bilaterală (OU). AV minimă la depistarea procesului tuberculos ocular în acest lot a fost egală cu 0,01, adică foarte joasă. La finele administrării limfotrope ale preparatului antituberculos s-a înregistrat AV=0,1 la un ochi (12,5%) și **AV=Norma** la 7 ochi (**87,5%**). Din acești 7 OTB – 6 au atins AV mai mare ca unitatea AV=1,5. De menționat că toți 8 OTB au realizat un proces de creștere a AV pe parcursul tratamentului.

Eșantionul de referință I – tratament convențional: 2 bolnavi cu afecțiune monolaterală la OD. AV inițială 0,7 și 1,0, AV finală respectiv 0,8 și 1,0. De asemenea au fost 3 bolnavi cu afecțiune monolaterală la OS. AV inițială -0,04; -0,1; -0,5. AV finală -0,2; - 0,09; - 0,9. Creșterea minimă 0,16, maximă 0,4 și s-a înregistrat o scădere a AV comparativ cu valorile de la depistare cu 0,01. Tot în acest lot a fost 1 bolnav cu afecțiune bilaterală. OD la depistarea procesului patologic prezintă AV=0,2. La încheierea tratamentului OD prezintă o creștere până la 0,3. OS la depistare AV=0,4, și la încheierea tratamentului 0,9. Creșterea este respectiv cu 0,1 și 0,5. Total în lotul de referință I cu diagnoza Keratită TB din 6 bolnavi/7 OTB, 2 au avut afectare monolaterală OD, 3 bolnavi cu afectare monolaterală OS și 1 – bilaterală OU. AV inițială minimă -0,04. **AV finală Norma** – 1 ochi (**11,11%**). De menționat că aceeași AV=N s-a înregistrat pe acest ochi și la depistare. Pe parcursul tratamentului s-a înregistrat o scădere a AV cu 0,01 la un ochi (11,11%) și 4 ochi (44,4%) cu valori ale AV sub Normă, AV= 0,8-0,9. AV joasă 0,2-0,3 pe 3 ochi (33,3%).

Eșantionul de referință II: 1 bolnav cu afecțiune monolaterală la OS. AV inițială = 0,2. AV finală =1,0. Creșterea AV comparativ cu valorile de la depistare cu 0,8. 1 bolnav cu afecțiune

bilaterală. AV ODinițială=1,0, AV ODfinală=1,0, AV OSinițială=0,9, AV OSfinală=1,0, creșterea AV cu 0,10 (tab. 4.6.).

Tabelul 4.6. Structura AV post tratament la bolnavii cu Keratită TB (%)

Valoarea AV	TERI, n=7	R I, n=6	R II, n=2
AV norma	87,5%*	11,1%	100%
AV sub norma		44,4%	
AV scăzută mediu			
AV joasă	12,5%	33,3%	
AV foarte joasă		11,1%	

$\chi^2 = 3,19, *p < 0,005$

Uveita tuberculoasă: În eșantionul TERI din 21 bolnavi (27 ochi), 8 au avut afectat OD, 6 – OS și 7 au avut afectați OU. AV minimă înregistrată la depistare la bolnavii cu afecțiune monolaterală a fost extrem de joasă = 0,02. Cu toate acestea, în urma administrării limfotrope a preparatelor antituberculoase, s-a reușit restabilirea completă a funcțiilor vizuale și AV. În cazul AV=0,2 la depistare, s-a atins 2,0 la finele tratamentului. S-a înregistrat o acțiune benefică a tratamentului limfotrop și asupra stării funcționale a ochilor congeneri, care nu erau afectați de proces inflamator. Astfel, de la AV=0,9 inițial, s-a obținut normalizarea – 1,0, într-un caz. În două cazuri de la AV=1,0 s-a ridicat la 1,5 și în două cazuri de la AV=1,5 s-a ridicat la 2,0. Acest fapt este un argument forte în favoarea metodei de administrare limfotrope, nu doar efectului preparatelor antituberculoase. Așadar, în cazurile afecțiunilor monolaterale ale procesului inflamator tuberculos în stratul uveal, s-a obținut normalizarea AV în 100% cazuri. La bolnavii cu afecțiune bilaterală din 14 ochi AV norma s-a obținut pe 8 ochi, AV subnorma – 2 ochi, AV scăzută mediu - 1 ochi, AV joasă – 1 ochi, absentă (Abs) – 1 ochi. Per total în lotul TERI la finele tratamentului s-a obținut AV **norma** pe 22 ochi (**81,5%**), AV subnorma – 2 ochi (7,4%), AV scăzută mediu – 1 ochi (3,7%), AV joasă – 1 (3,7%), Abs – 1 (3,7%). Menționăm că AV lipsea deja la depistarea procesului tuberculos ocular. În acest ochi s-a reușit sistarea procesului inflamator.

Eșantionul de referință I – 9 bolnavi (10 ochi afectați) cu diagnoza uveită TB, dintre care 4 cu afecțiune monolaterală OD, 4 – OS, 1 cu afecțiune bilaterală. AV minimă la depistare 0 a rămas aceeași la finele tratamentului – 1 ochi (10,0%). AV norma s-a înregistrat pe 4 ochi (**40,0%**), dar menționăm că ea era N și la depistare pe 3 ochi. Într-un singur caz AV a evoluat de la valoare mai mică la normă (de la 1,0 la 1,5). AV cu valori subnormale, adică apropiate de normă, s-a înregistrat la 2 ochi (20,0%). La un ochi s-a înregistrat o evoluție negativă – o scădere a AV comparativ cu cea de la depistare, AV extrem de joasă (10,0%). AV scăzută mediu s-a obținut la un ochi (10,0%) și AV joasă – 1 ochi (10,0%). Datele comparative se prezintă în tab.4.7.

Eșantionul de referință II: 12 bolnavi (15 ochi afectați), 2 bolnavi cu afectare monolaterală OD, 6 cu afecțiune monolaterală OS. Cu afecțiune bilaterală 4, un bolnav cu OS enucleat. AV inițială minimă=0,05 – 1 (6,7%), AV inițială maximă=1,0 – 7 (46,7%). AV finală min=0,2 – 1 (6,7%), AV finală max.=1,5 – 2 (13,4%). Creșterea AV comparativ cu valorile de la depistare cu 0,25 – 0,7 (tab. 4.7.).

Tabelul 4.7. Structura AV post tratament la bolnavii cu Uveită TB (%)

Valoarea AV	TERI, n=21	R I, n=9	R II, n=12
AV Norma	81,5%*	40,0%*	60,0%
A V sub Norma	7,4%	20,0%	6,7%
AV scăzută mediu	3,7%	10,0%	26,7%
AV joasă	3,7%	10,0%	6,7%
AV foarte joasă		10,0%	
AV = 0	3,7%	10,0%	

P* =0,002487, *p<0,005

AV=N în keratitele TB este 87,5% în lotul TERI, versus 11,1% în lotul de referință. AV norma în uveitele TB este 81,5% în lotul TERI versus 40,0% în lotul de referință I (p<0,005). Eșantionul de referință II este pe o poziție intermediară la uveite 60,0% și primul loc la keratite.

Kerato-uveita tuberculoasă: Eșantionul **TERI:** În total în lotul TERI au fost 17 bolnavi (27 OTB), dintre care 4 au fost cu afectare monolaterală OD, 3 cu afectare monolaterală OS, restul 10 bolnavi cu afectare bilaterală. AV inițială minimă a fost 0,00 la un bolnav cu OD afectat (vederea se rezumă la perceperea luminii). La doi bolnavi AV era foarte joasă (0,08, 0,09) – sub baremul de 0,1. AV inițială maximă unitatea – 1,0 la 8 ochi. În urma terapiei limfotrope cu preparate antituberculoase, toți ochii afectați de procesul tuberculos au înregistrat o creștere a AV, ca urmare a jugulării procesului inflamator. Toți ochii din acest lot au trecut de acuitatea vizuală 0,1, chiar și cei care aveau AV la depistare foarte joasă sau lipsă. Cea mai joasă AV după tratament – 0,2 înregistrată pe un ochi (3,7%). 24 ochi din 27 (**88,9%**) au atins valorile normale ale AV. 8 ochi din acești 24 au ajuns la AV foarte înaltă – 1,5 (29,6%). Un ochi a atins valori subnormale ale AV – 0,7 (3,7%) și un ochi a înregistrat AV – 0,5 (scădere medie) (3,7%). Menționăm, că din cei 8 ochi cu AV – 1,0 la depistare, pe 6 ochi s-a ridicat AV până la valoarea de 1,5, aceasta fiind norma individuală a respectivilor bolnavi. Astfel AV norma la depistare a fost doar la 2 ochi. Însăși normalizarea AV ca evoluție s-a obținut pe 22 ochi (81,5%).

Eșantionul de referință **I:** 7 bolnavi (11 OTB), dintre care 2 bolnavi cu afectare monolaterală OD, unu cu afectare monolaterală OS, 4 bolnavi cu afectare bilaterală. AV inițială minimă a fost 0,1, AV inițială maximă – 1,0. Acest lot ca afectare a globului ocular a fost mai puțin grav. Aceasta o dovedește AV înregistrată la depistare, care nu este mai joasă de nivelul 0,1. Pe când în eșantionul TERI AV inițială minimă = 0,00, de asemenea se regăsesc așa valori ca

AV=0,8 și 0,9. Cu toate acestea, la finele tratamentului convențional, AV normală a fost înregistrată doar la 2 ochi (**18,2%**) care a fost normală inițial, la depistare. Valori subnormale au fost în 3 cazuri (27,3%). Valori ale AV ce se încadrează în parametrii scădere medie la 4 ochi (36,3%). AV joasă – 0,3 este înregistrată în 2 cazuri (18,2%). Diferența dintre nivelul inițial și final al AV sau creșterea ei în eșantionul TERI maximal a ajuns la 1,2 (120%), iar în lotul de referință 0,2 (20%).

Eșantionul de referință **II**: 9 bolnavi (10 OTB), 3 bolnavi cu afectare monolaterală OD, 5 cu afecțiune monolaterală OS, 1 cu afecțiune bilaterală. AV inițială min. = 0,04 – 1 ochi (12,5%), AV inițială max. = 1,0 – 4 (40,0%). AV finală min. = 0,5 – 1 ochi (12,5%), AV finală max. = 1,0 – 6 (60,0%). Creșterea AV comparativ cu valorile de la depistare cu 0,56 – 0,9 (tab. 4.8.).

Tabelul 4.8. Structura AV post tratament la bolnavii cu Kerato-uveită TB (%)

Indicator	Eșantion TERI, n=17	Eșantion R I, n=7
AV norma	88,9%*	18,2%*
AV sub norma	3,7%	27,3%
AV scăzută mediu	3,7%	36,3%
AV joasă	3,7%	18,2%
AV extr. joasă	-	-

P = 0,004945, *p < 0,005

Corioretinita tuberculoasă: Eșantionul **TERI** include 26 bolnavi (40 OTB), dintre care 8 bolnavi aveau afectat OD și 4 bolnavi – OS. Așadar 12 bolnavi (46,2%) prezintă afecțiune monolaterală, iar 14 bolnavi (53,8%) – afecțiune bilaterală, o predominare neînsemnată a bolnavilor cu proces tuberculos ocular bilateral. AV inițială minimă în acest lot a fost 0,02 (foarte joasă). AV inițială maximă – 1,0 la 5 ochi (12,5%), dar 3 din aceștia la finele tratamentului au înregistrat o ameliorare a AV. Valoarea maximală ale AV finale în acest lot a fost 2,0 atinsă pe 1 ochi (2,5%). AV norma finală s-a atins pe 25 ochi (62,5%). Dintre aceștia, 23 ochi au avut o creștere reală a AV (57,5%). AV cu valori subnormale s-a obținut pe 3 ochi (7,5%). Segmentul de valori ce caracterizează o scădere medie a AV cuprinde 6 ochi (15%). Cel cu valori joase – 5 ochi (12,5%). Menționăm că la unii bolnavi din acest lot s-a înregistrat ameliorarea AV la ochii congeneri: de la 0,5 la 1,0, un caz; de la 1,0 la 1,5 2 cazuri, de la 1,0 la 2,0 2 cazuri, de la 1,5 la 2,0 un caz.

Eșantionul de referință **I** cuprinde 14 bolnavi (24 OTB), dintre care 2 cu afecțiune monolaterală OD, 2 cu afecțiune monolaterală OS și 10 – afecțiune bilaterală. AV inițială minimă – 0,01, maximă – 1,0 (4 ochi). AV normală la finele tratamentului standard s-a înregistrat pe 7 ochi (**29,2%**). AV subnormală pe 2 ochi (8,33%). AV scăzută mediu – 3 ochi (12,5%), AV joasă

– 6 ochi (25%) și AV foarte joasă - 6 (25%). AV normală inițial a fost pe 4 ochi (16,6%) vs 7 ochi la finele tratamentului convențional. Altfel spus, normalizarea funcțiilor vizuale a avut loc în trei cazuri (12,5%). AV finală minimă 0,08 la 4 ochi (16,7%), AV finală maximă - 1,0. În comparație cu lotul TERI, unde s-au atins valori de AV=1,5 (150%) în 8 cazuri și 2,0 într-un caz (200%). În eșantionul de referință I nu s-au înregistrat ameliorări ale AV pe ochii congeneri, ce a avut loc în cel de studiu/TERI.

Eșantionul de referință II: 5 bolnavi (7 OTB), 2 bolnavi cu afectare monolaterală OD, 1 cu afectare monolaterală OS, cu afectare bilaterală 2 bolnavi. AV inițială min.=0,04 – 1 ochi (14,3%), AV inițială max.=1,0 – 1 (14,3%). AV finală min. = 0,1 – 1 ochi (14,3%). AV finală max. 1,0 – 3 ochi (**42,9%**) Creșterea AV comparativ cu valorile de la depistare cu 0,06 – 0,9 (tab. 4.9.).

Tabelul 4.9. Structura AV post tratament în Corioretinita tuberculoasă (%)

Eșantion	Valoarea AV				
	AV norma	AV subnorma	AV scăzută mediu	AV joasă	AV foarte joasă
TERI, n=26	62,5%*	7,5%	15,0%	12,5%*	
R I, n=14	29,2%*	8,3%	12,5%	25,0%*	25,0%*

$$\chi^2 = 3,95, *p < 0,005$$

Din tabel se observă predominarea statistic veridică AV cu valori normale în lotul TERI. AV joasă se întâlnește dublu în lotul de referință cu diferență statistic veridică ($p < 0,005$). Tot aici, în lotul de referință, se regăsesc valori foarte joase a AV, care se înregistrează la a patra parte din bolnavii lotului. Valori foarte joase lipsesc în lotul TERI, cu toate că la depistarea procesului tuberculos ele erau prezente. Dacă luăm în considerație doar ochii care au atins valori normale ale AV în procesul tratamentului, raportul dintre bolnavii din lotul TERI cu *normalizare* față de aceeași categorie de bolnavi din lotul de referință arată ca 57,% vs 12,5%. De 4,6 ori mai des s-a atins norma în lotul TERI, decât în lotul de referință.

Sclero-uveita tuberculoasă: Eșantionul TERI: cu localizare dublă a procesului tuberculos în uveie și sclerotică au fost 2 bolnavi cu afecțiune monolaterală, cu valori relativ bune ale AV la depistare. AV minimă = 0,8, maximă= 1,0. Acest fapt se datorează unei diagnosticări precoce ale procesului tuberculos ocular, deoarece sclera implicată în procesul inflamator prezintă simptome vizibile, ce impun pacientul să se adreseze la timp la medic. Rezultatele tratamentului sunt foarte bune. Toți ochii afectați au demonstrat o creștere a AV cu 50 – 70%. AV norma **100%**. Valorile AV atinse în urma tratamentului limfotrop sunt peste unitate - 1,0. Trei ochi (75%) au AV = 1,5 (150%) și 1 ochi (25%) AV = 2,0 (200%). S-a înregistrat creșterea AV și la ochii congeneri. Într-un caz de la 1,0 la 1,5 și într-un caz de la 1,5 la 2,0.

Eșantionul de referință **I**: 2 bolnavi cu afecțiune monolaterală a OS. La ambii bolnavi la depistarea procesului tuberculos se păstra o AV = N – 1,0. Aceeași AV a fost înregistrată și la finele tratamentului convențional – 1,0. AV norma **100%**, dar fără creșterea AV.

Eșantionul de referință **II**: Cu afecțiune monolaterală la OS 1 bolnav. AV inițială = 0,2. AV finală = 1,0. Creșterea AV cu 80%. AV norma **100%**, cu o creștere considerabilă AV (tab.4.10.).

Tabelul 4.10. Dinamica AV în Sclero-uveita tuberculoasă (abs.)

Eșantionul	Valorile AV							
	AV inițială				AV post tratament			
TERI, n=4	0,8*	1,0	1,0	1,5	1,5*	1,5	1,5	2,0
R I, n=2	1,0		1,0		1,0		1,0	
R II, n=1	0,2**				1,0**			

*P=0,00037, p<0,005; **P=0,000043, p<0,0001

Sclero-kerato-uveita tuberculoasă: Eșantionul **TERI**: Cu afecțiune monolaterală OD 2 bolnavi. AV inițială min. = 0,07 – 1 ochi (50%), AV inițială max. = 1,0– 1 ochi (50%). AV finală min. = 1,0 – 1 ochi (50%), AV finală max. = 1,5 – 1 ochi (50%), AV norma **100%**, cu o creștere statistic veridică a AV (F=0,000018, p <0,0001).

Eșantionul de referință **I**: Cu afecțiune monolaterală OD 3 bolnavi. AV inițială = N la OD la toți 3. Cu afecțiune monolaterală OS 2 bolnavi. AV OS inițială min.= 0,2 – 1 ochi, max.= „1,0” – 1 ochi (20%). AV OS finală max.= 0,8, AV norma **80%**, ca și la inițierea tratamentului, fără evoluție.

Eșantionul de referință **II**: Cu afecțiune monolaterală la OS 1 bolnav, cu afecțiune bilaterală 1. AV inițială min.=0,08 – 1 ochi (33,3%), AV inițială max.=1,0 – 1 (33,3%). AV finală min.= 0,8– 1 (33,3%). AV finală max. = 1,0 – 1 (**33,3%**). Creșterea AV comparativ cu valorile de la depistare cu 0,82 la un ochi și rămâne sub Normă.

În localizările multiple ale TBO, ce au implicate 2 și mai multe tunici oculare, predomină afecțiunile monolaterale la bolnavii din toate eșantioanele. Excepție în localizarea kerato-uveală, unde predomină afecțiunea bilaterală la bolnavii din eșantioanele TERI și de referință I.

Eficiența tratamentului în eșantioane în funcție de localizarea/diagnoza și extinderea procesului TB în tunicile oculare se prezintă în tabelele 4.11. – 4.13 și în comparație între eșantioane în tabelul 4.14.

Tabelul 4.11. Structura AV în funcție de diagnoză în eșantion TERI (%)

Diagnosticul	AV \geq 1,0 la ambii ochi		AV \geq 1,0 la un ochi		AV<1,0 la ambii ochi	
	inițială	Finală	inițială	finală	inițială	finală
Keratită, n=7	3,1%	9,2%	7,7%	1,5%	-	-
Kerato-uveită, n=12	4,6%	12,3%	7,7%	6,2%	6,2%	-
Uveită, n=21	1,5%	23,1%*	16,9%	7,7%	13,8%	1,5%
Corioretinită, n=19	-	12,3%	21,5%	16,9%	7,7%	-
Sclero-uveită, n=4	4,6%	6,2%	1,5%	-	-	-
Sclero-kerato-uveită, n=2	1,5%	3,1%	1,5%	-	-	-

P=0,000100 , *p=0,0001

Tabelul 4.12. Structura AV în funcție de diagnoză în eșantion de referință I (%)

Diagnosticul	AV \geq 1,0 la ambii ochi		AV \geq 1,0 la un ochi		AV<1,0 la ambii ochi	
	inițială	finală	inițială	finală	inițială	finală
Keratită, n=6	2,5%	2,5%	10,0%	10,0%	2,5%	2,5%
Kerato-uveită, n=5	-	-	7,5%	7,5%	5,0%	5,0%
Uveită, n=9	5,0%	5,0%	15,0%	15,0%	2,5%	2,5%
Corioretinită, n=13	2,5%	5,0%	15,0%	15,0%	15,0%	12,5%
Sclero-uveită, n=2	5,0%	5,0%	-	-	-	-
Sclero-kerato-uveită, n=3	5,0%	10,0%*	7,5%	2,5%	-	-

P=0,2372, *p>0,005

Metoda limfotropă de administrare a preparatelor antituberculoase mărește eficacitatea tratamentului specific la bolnavii de tuberculoză oculară, mai ales, cu localizări anterioare și medii ale procesului inflamator (tab. 4.11, 4.13, 4.14.).

Tabelul 4.13. Structura AV în funcție de diagnoză în eșantion de referință II (%)

Diagnosticul	AV \geq 1,0 la OU		AV \geq 1,0 la un ochi		AV<1,0 la OU	
	inițială	finală	inițială	finală	inițială	finală
Keratită, n=2	-	-	3,2%	3,2%	3,2%	3,2%
Kerato-uveită, n=9	-	6,5%	25,8%	19,4%	3,2%	3,2%
Uveită, n=12	-	19,4%*	32,6%	16,1%	6,5%	3,2%
Corioretinită, n=5	3,2%	6,5%	6,5%	6,5%	6,5%	3,2%
Sclero-uveită, n=1	-	-	-	3,2%	-	-
Sclero-kerato-uveită, n=2	3,2%	3,2%	3,2%	3,2%	-	-

P=0,00127, *p<0,005

Tabelul 4.14. 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

Cel mai bine au răspuns la tratamentul complex anti-TB pacienții din eșantionul 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 restabilirea AV până la normă s-a obținut în corioretinită și sclero-kerato-uveită ($p > 0,005$).

4.3. Influența TERI asupra evoluției procesului patologic

4.3.1. Influența TERI asupra agravării procesului tuberculos ocular

Pentru studiere influenței administrării limfotrope a preparatului antituberculos asupra evoluției procesului specific s-au analizat episoadele de agravare și recidivare înregistrate la pacienții incluși în studiu pe toată perioada de monitorizare.

În eșantionul de studiu/TERI s-a înregistrat agravarea procesului tuberculos ocular în 12 cazuri (18,5%). Frecvența agravărilor în lot a fost o dată pe an. Agravarea procesului a avut loc 1 dată la fiecare din cei 12 pacienți, cu diferență statistic veridică comparativ cu eșantioanele de referință ($\chi^2=31,44$, $p < 0,005$).

Eșantionul de referință I, agravări în 28 cazuri (70,0%). Frecvența: o dată pe an – 27 cazuri (67,5%), două ori pe an – 1 caz (2,5%). Numărul total de agravări per bolnav cu 1 epizod – 8 cazuri (20,0%), cu 2 epizoade – 11 cazuri (27,5%), cu 3 – 6 cazuri (15,0%), și cu 4 agravări – 3 cazuri (7,5%).

Eșantionul de referință II, agravări – în 26 cazuri (83,9%), cu o frecvență minimă - o dată pe an, maximă – 4 ori pe an. Câte o agravare a fost înregistrată în 7 cazuri (22,6%), două epizoade – 7 cazuri (22,6%), trei – 5 cazuri (15,5%), patru agravări – 7 (22,6%).

Recidivare a procesului ocular tuberculos în eșantionul TERI nu s-a înregistrat.

Recidivări a procesului inflamator specific în eșantionul de referință I au fost în 4 cazuri (10,0%). Dintre care precoce – 3 cazuri (75,0% - 7,5%), tardive – 1 caz (25% - 2,5%).

Recidive în eșantionul de referință II au fost înregistrate 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 (6,5%) – câte 2 recidivări. ($\chi^2=30,46$, $p < 0,005$).

La agravarea și recidivarea procesului tuberculos ocular pacienților din eșantioanele TERI și Referință II li s-a administrat tratament limfotrop. Pentru evoluarea rezultatului tratamentului agravărilor s-a determinat AV medie, valoarea AV minimă și maximă și ponderea pacienților cu AV=Norma dintre cei ce au avut o evoluție oscilatorie a procesului specific (tab. 4.15, 4.16, 4.17).

AV după tratamentul agravărilor în eşantionul **TERI** se prezintă în tabelul 4.15.

Tabelul 4.15. Acuitatea vizuală medie și AV=Norma eşantionul TERI, n=12

AV post progresare	MediaAV (media ± devierea standard/ eroare standard)	Valoarea AV minimă	AV maximă	AV=Norma (%)		
				„1,0”	„1,5”	„2,0”
OD afectati	1,04±0.48/0.09	0,07	2,0	41,7	35,0	8,3
OS afectati	0.98± 0.56/0.13	0,02	1,5	35,0	16,7	

AV după tratamentul agravărilor în eşantionul de **Referință I** se prezintă în tabelul 4.16.

Tabelul 4.16. Acuitatea vizuală medie și AV=Norma eşantionul R I, n=28

AV post progresare	MediaAV (media ± devierea standard/ eroare standard)	Valoarea AV minimă	AV maximă	AV=Norma (%)		
				„1,0”	„1,5”	„2,0”
OD ₁ afectati	0,43±0.38/0.08	0,02	1,0	35,0		
OS ₁ afectati	0,41± 0.19/0.11	0,01	1,5	25,0	2,5	
OD ₂ afectati	0,46±0.36/0.13	0,03	1,0	17,5		
OS ₂ afectati	0,37±0.30/0.07	0	1,0	17,5		
OD ₃ afectati	0,44±0.29/0.09	0,02	1,0	7,5		
OS ₃ afectati	0,35±0.44/0.09	0	1,0	2,5		
OD ₄ afectati	0,04	0,04	0,04			
OS ₄ afectati	0,02±0.47/0.09	0	1,0	2,5		

AV după tratamentul agravărilor în eşantionul de **Referință II** se prezintă în tabelul 4.17.

Tabelul 4.17. Acuitatea vizuală medie și AV=Norma eşantionul R II, n=26

AV post progresare	MediaAV (media ± devierea standard/ eroare standard)	Valoarea AV minimă	AV maximă	AV=Norma (%)		
				„1,0”	„1,5”	„2,0”
OD ₁ afectati	0,66±0.48/0.09	0,2	1,0	45,2		
OS ₁ afectati	0,53± 0.36/0.10	0,0	1,0	25,8		
OD ₂ afectati	0,55±0.20/0.11	0,6	1,0	35,5		
OS ₂ afectati	0,52±0.36/0.13	0	1,0	19,4		
OD ₃ afectati	0,36±0.22/0.08	0,02	1,0	16,1		
OS ₃ afectati	0,34±0.14/0.09	0	1,0	12,9		
OD ₄ afectati	0,28±0.24/0.05	0,06	1,0	19,4		
OS ₄ afectati	0,38±0.30/0.07	0,2	1,0	3,2		

Analiza comparativă a rezultatelor demonstrează o AV medie superioară în eşantionul TERI, urmat de Referință II, unde s-a folosit metoda limfotropă, precum și ponderea pacienților cu valoarea AV=Norma. Valorile minime ale AV foarte joase se regăsesc în fiecare eşantion, iar

valorile maxime sunt cantitativ și calitativ (AV=„1,0”, „1,5”, „2,0”) superioare în eșantion TERI ($\chi^2=21,43$, $p<0,005$).

Pentru analiza comparativă și prelucrarea statistică s-au comparat produsele dintre AV al ambilor ochi al fiecărui pacient. Folosind produsele inițiale și finale, s-a observat *evoluția* AV în cazul restabilirii la AV=Normă după fiecare episod de agravare la ochii afectați de proces tuberculos.

Eșantionul **TERI**: Număr agravări - 1. Total bolnavi – 12. Normalizarea AV la 5 bolnavi – 41,7%.

Eșantionul de **referință I**: Număr maxim agravări per pacient – 4. Total bolnavi – 28.

I-a agravare – 8 bolnavi: Normalizarea AV la 1 bolnav – 12,5%.

a II-ua – 11 bolnavi: Normalizarea AV la 2 bolnavi – 18,2%.

a III-ea – 6 bolnavi: Normalizarea AV – lipsă.

a IV-a – 3 bolnavi: Normalizarea AV – lipsă.

Eșantionul de **referință II**: Număr maxim agravări – 4. Total bolnavi – 26.

I-a agravare – 7 bolnavi: Normalizarea AV la 3 bolnavi – 42,8%.

a II-ua – 7 bolnavi: Normalizarea AV la 2 bolnavi – 28,6%.

a III-ea – 5 bolnavi: Normalizarea AV la 2 bolnavi – 40,0%.

a IV-a – 7 bolnavi: Normalizarea AV – 1 bolnav – 14,3%.

Normalizarea AV pe loturi după tratamentul *aggravărilor* se prezintă în tabelul 4.18.

Tabelul 4.18. Normalizarea AV după agravări (%)

Eșantion	AV=N după I	AV=N după II	AV=N după III	AV=N după IV
TERI n=12	41,7%	-	-	-
R I n=28	12,5%*	18,2%	0	0
R II n=26	42,8%*	28,6%	40,0%	14,3%

P=0,000672 , *p<0,005

Se obține AV=Norma la mai mulți pacienți din eșantionul de referință II și TERI comparativ cu eșantionul de referință I, statistic semnificativă ($p<0,005$), după prima agravare. La următoarele epizoade se menține aceeași tendință, care nu atinge diferență statistic veridică. La fiecare puseu al inflamației TB scade ponderea pacienților cu AV restabilită la Normă în ambele eșantioane de referință. Metoda limfotropă mărește șansele recuperării la pacienții din eșantionul de referință II. Este importantă prevenirea exacerbărilor procesului tuberculos ocular prin eficientizarea tratamentului.

4.3.2. Influența TERI asupra procesului de recidivare al tuberculozei oculare

S-a analizat evoluția procesului specific tuberculos ocular în funcție de numărul de recidive la bolnavii din studiu. S-au studiat criteriile socio-demografice, epidemiologice, clinice ale acestor cazuri pentru determinarea factorilor de risc pentru dezvoltarea lor. (Anexa 4)

În total au fost diagnosticați cu recidiva (R) procesului specific ocular 16 bolnavi din 136 (11,8%).

Eșantionul TERI – Recidive nu sunt înregistrate.

Eșantionul de referință I – 4 cazuri (10%)

Eșantionul de referință II – 12 cazuri (38,7%)

S-a stabilit care localizare a procesului tuberculos ocular a dezvoltat recidivarea inflamației specifice (tab.4.19.):

Keratită – 1 caz de recidivă din 15 (6,7%), Keratouveită – 8/15 (53,3%), Uveită – 4/42 (11,9%), Corioretinită – 2 /37 (5,4%), Sclero-kerato-uveită – 1 caz din 9 (11,1%).

Tabelul 4.19. Recidivele în funcție de localizare/diagnoză (abs,%)

Eșantion/nR	Keratita 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	0,05	0,00109	0,058	0,2465	0,5	

P^{*}=0,001018, p<0,005; P^{*}=0,000271, p<0,005

Cel mai mare procent de recidive veridic statistic dezvoltă bolnavii cu diagnoza kerato-uveită (două tunici oculare, cu implicarea uveiei anterioare). Apoi în descreștere urmează bolnavii cu uveita și sclero-kerato-uveită, bolnavii cu keratită și cu corioretinită. Diagnosticul de keratită și kerato-uveită – câte 2 recidivări la unul și același pacient. (Anexa 4) Primele locuri sunt ocupate de localizarea procesului inflamator în care este implicată uveia, stratul vascular al organului vizual. Anume din stratul uveal se începe invazia ochiului cu agentul patogen. Este cunoscu și dezbătut mai sus faptul implicării directe ale schimbărilor microcirculatorii asupra dezvoltării procesului specific inflamator. Așa dar este logic de presupus că nu numai dezechilibrul sistemului imun, dar și înrăutățirea microcirculației/limfocirculației participă la provocarea recidivării procesului specific, specificându-se mai sus componența circulatorie și imună a unei regiuni limfatice. Lipsa recidivelor în eşantionul TERI și micșorarea abruptă a numărului lor în eşantionul de referință II după aplicarea metodei limfotrope, permite să presupunem că aceasta induce îmbunătățirea limfo/microcirculației, componenței imune a

regiunii limfatice oculare, dar și eliminarea agentului patogen din organul vizual. Mecanismul funcționează prin creșterea producerii și debitului limfei ce duce la dezintoxicarea și eliberarea spațiului intercelular de substanțe inflamatorii reziduale, ce la rândul său optimizează funcționarea celulei/țesutului.

Recidivele în funcție de debut: s-a analizat relația între anul luării în evidență și tratamentul efectuat la depistare și recidivarea procesului tuberculos ocular.

Data luării în evidență a pacienților care au dezvoltat recidivă (**R**)

Eșantionul de **referință I**: Total - 4 bolnavi cu recidive: 3 Recidive precoce (**Rp**) și 1 Recidivă tardivă (**Rt**).

<u>27.11.80</u>	– 1bolnav cu Rp	<u>06.02.94</u>	– 1 Rt
<u>11.02.82</u>	– 1 Rp	<u>03.05.01</u>	– 1 Rp

Eșantion de **referință II**:

Total 12 bolnavi cu recidive: 10 bolnavi cu 1 recidivă, 2 – cu 2 R, dintre care 5 R precoce/ 9 R tardive.

<u>02.05.75</u> – 2 R	<div style="display: inline-block; vertical-align: middle;"> <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; height: 1em; margin: 0 0.2em;"></div> </div>	precoce	<u>26.05.80</u>	– 1 R tardivă
		tardivă		
<u>21.09.76</u> – 1 R		tardivă	<u>12.08.80</u>	– 1 R precoce
<u>12.05.77</u> – 1 R		tardivă	<u>09.10.80</u>	– 1 R tardivă
<u>21.03.78</u> – 1 R		tardivă	<u>22.03.82</u>	– 1 R precoce
<u>30.08.79</u> – 1 R		tardivă	<u>02.12.82</u>	– 1 R tardivă
<u>05.02.80</u> – 2 R	<div style="display: inline-block; vertical-align: middle;"> <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; height: 1em; margin: 0 0.2em;"></div> </div>	precoce	<u>20.05.85</u>	– 1 R precoce
		tardivă		

Recidivările pe care le-au avut bolnavii din Eșantionul de referință II luați în evidență înainte de 1980 constituie 41,7%, în intervalul anilor 80 – 85 constituie 58,3%, iar în anul **1980** – **33,3%**.

Recidivele în *funcție de vârsta* pacientului

Eșantion de **referință I**

Recidive au dezvoltat bolnavii cu vârsta cuprinsă în segmentul:

25-29 ani – 1 bolnav; 35-39 ani – 2 cazuri; 45-49 ani – 1 bolnav.

Eșantion de **referință II**

Recidive ale procesului tuberculos ocular înregistrate la bolnavii cu vârsta cuprinsă în următoarele segmente: 5-9 ani – 2 bolnavi, dintre care unul cu 2 recidive; 15-17 ani – 1 bolnav; 18-24 ani – 1 bolnav; 25-29 ani – 1 bolnav; 30-34 ani – 2; 35-39 ani – 2; 40-41 ani – 1; 45-49 ani – 1; 50-54 ani – 1 bolnav cu 2 recidive.

Cel mai des au dezvoltat recidive bolnavii din intervalul de vârstă 35-39 ani – 4 cazuri (25%); urmați de bolnavii din segmentul 5-9 ani – 2 cazuri, 3 recidive (12,5%); 30-34 ani – 2 cazuri, (12,5%); 25-29 ani – 2 cazuri (12,5%); 50-54 ani – 1 caz cu 2 recidive (6,25%). ($p < 0,005$)

Așadar, cei mai vulnerabili în privința recidivării TB pe parcursul studiului au fost adulții tineri 25-34 ani, adulții de 35-39 ani, și copii 5-9 ani. La copii este vorba de un sistem imun instabil, a cărui dizbalanță duce la revenirea în forță a tuberculozei. La adulți, se presupune o suprasolicitare și o posibilă reinfectare. (Anexa 4)

Recidive în funcție de sexul pacientului

Eșantion de **referință I**: Recidive au dezvoltat un număr egal de bărbați – 2 (50%) și femei – 2 (50%), $p > 0,005$.

Eșantion de **referință II**: Recidive au dezvoltat 3 bolnavi de sex feminin (30%) și 7 bolnavi de sex masculin (70%), dintre care 2 bolnavi au avut câte 2 recidive. În acest lot de studiu bolnavii de sex masculin de 3 ori mai mult au avut recidive decât bolnavii de sex feminin, $p < 0,005$. (Anexa 4)

Per total, *recidivarea* tuberculozei oculare a fost diagnosticată la 5 bolnavi de *sex feminin* și 9 bolnavi de *sex masculin*, raportul bărbați/femei = 1,8/1. (Anexa 4)

Efort vizual au menționat în eșantionul de **referință I** 1 bolnav (25%) din cei 4 cu recidivă, în eșantion de **referință II** 8 bolnavi (66,7%) din 12. În total 9 bolnavi (56,3%) din 16 cu recidivă a procesului tuberculos ocular au raportat efortul vizual la care sunt supuși, iar 7 bolnavi (43,7%) nu, $p > 0,005$. Recidive în funcție de *modalitatea debutului* bolii: Eșantion de referință I: 2 bolnavi (50%) cu debut subacut al procesului inflamator ocular, 2 bolnavi (50%) cu debut lent. Eșantion de referință II: 5 bolnavi (41,7%) cu debut subacut, 7 bolnavi (58,3%) cu debut lent, $p > 0,005$. (Anexa 4)

Cercetarea *duratei de la debut la diagnosticare* la bolnavii cu recidivă TBO a descoperit: Eșantion de **referință I** – 3 bolnavi (75%) au această perioadă de până la 1 lună; 1 bolnav (25%) – 10 luni. Toți bolnavii cu R TBO din eșantion de referință I au avut perioada respectivă până la 1 an. Eșantionul de **referință II** – 2 bolnavi (16,7%) cu durata debut - diagnosticare până la 1 lună, 2 bolnavi (16,7%), cu durata respectivă – 2 luni, 1 bolnav (8,3%) – 4 luni, 1 bolnav (8,3%) – 18 luni (1,5 an), 2 bolnavi (16,7%) – 24 luni (2 ani), 1 bolnav (8,3%) – 36 luni (3 ani), 1 bolnav (8,3%) – 48 luni (2 ani), 1 bolnav (8,3%) – 72 luni (6 ani), 1 bolnav (8,3%) – 240 luni (20 ani). Așadar, 5 bolnavi (41,7%) in Eșantion de referință II au perioada de la primele semne ale bolii la diagnosticare până în jumătate de an – foarte scurtă, 7 bolnavi (58,3%) au perioada respectivă extinsă uniform de la 1,5 an la 6 ani, cu excepția ultimului cu o perioadă maximă – 20 ani. Recidivă dublă au dezvoltat bolnavii cu perioada de la debut la diagnosticare respectiv – 3 ani și 6 ani.

În total, cu perioada de la debut la diagnosticare *până la 1 an* – 9 bolnavi (**56,25%**), *până la 4 ani* – 5 bolnavi (**31,25%**) și mai mult de 4 ani – 2 bolnavi (**12,5%**), $p > 0,005$. În concluzie se poate spune că recidivarea procesului tuberculos nu depinde direct de creșterea duratei de la debutul simptomelor la diagnosticare. (Anexa 4)

Bolnavii, care au avut în perioada studiului recidivarea procesului inflamator ocular au fost din următoarele zone geografice ale țării: Eșantionul de **referință I**: Zona Nord – 2 bolnavi (50,0%); Zona Centru – 1 bolnav (25,0%); Zona Sud – 1 bolnav (25,0%). Eșantionul de **referință II**: Zona Nord – 4 bolnavi (33,3%); Zona Centru – 6 bolnavi (50,0%); Zona Sud – 1 bolnav (8,3%); Zona Transnistria – 1 bolnav (8,3%). În total per studiu, recidive au dezvoltat bolnavi din: Zona Nord – 6 (37,5%); Zona Centru – 7 (43,8%); Zona Sud – 2 (12,5%); Transnistria – 1 (6,2%). (Anexa 4)

Bolnavii cu *recidivă TBO*, în majoritatea lor, sunt din *zona Centru și Nord*, cu densitatea populației cea mai mare în republică și cu situația epidemiologică mai precară. Putem presupune că recidivarea procesului specific are legătura cu suprainfectarea organismului în coroborare cu deficiența sistemului imun și dereglarea microcirculației organice.

S-a studiat existența dependenței dezvoltării recidivelor de ocupația bolnavilor: Eșantionul de **referință I**: casnică – 1 bolnav (din 1), muncitor calificat – 1 bolnav (din 14 bolnavi - 7,1%), ofițer poliție/armată – 1 bolnav (din 1), lucrător medical în ftiziatrie – 1 (din 3 bolnavi - 33,3%). Eșantionul de **referință II**: elevi – 3 bolnavi (din 7 copii - 42,9%), muncitor necalificat – 1 (din 6 bolnavi - 16,7%), muncitor calificat – 6 (din 11 bolnavi – 54,5%), intelectual – 2 (din 4 bolnavi – 50,0%), $p > 0,005$.

Per total, printre bolnavii cu recidivă predomină muncitori calificați – 7 bolnavi (43,8%), urmați de copii școlari – 3 (18,8%) și intelectuali – 2 bolnavi (12,5%). Contingent ce presupune în activitatea zilnică efort vizual, chiar dacă îl declară sau nu, și organizarea în grupuri clar definite. (Anexa 4)

În funcție de mediul de proveniență bolnavii cu recidivă în Eșantionul de **referință I** provin din: Sat – 3 bolnavi ; Oraș/Chișinău – 1 bolnav. Eșantionul de **referință II**: Sat – 4 bolnavi; Oraș – 5 bolnavi (4 – din Chișinău); Centru raional – 3 bolnavi. (Anexa 4)

În total, mediu urban – 9 bolnavi cu R TBO (56,3%), mediu rural – 7 bolnavi (43,7%).

Aprecierea existenței complicațiilor la bolnavii ce au avut recidivarea procesului specific pe parcursul studiului a descoperit existența lor la depistare în eșantionul de **referință II**: leucom cornean – 2 cazuri (16,7%) și anoftalm – 1 caz (8,3%). O parte din bolnavii cu recidivă au declarat contactul cu noxe: eșantionul de referință **I** – 1 bolnav (25%), eșantionul de **referință II** – 5 bolnavi (41,7%).

Existența *factorilor de stres* au declarat-o în eșantionul de **referință I** – 2 bolnavi cu recidivă (50%), în eșantionul de **referință II** – 5 bolnavi (41,7%), $p > 0,005$. (Anexa 4)

Din *circumstanțe de debut* bolnavii cu recidivă eșantionul de **referință I** indică: o inflamație generală anterioară – 1 caz (25%), surmenaj fizic – 1 caz (25%), lipsă de corelație – 2 cazuri (50%). Eșantionul de **referință II**, circumstanțe de debut: inflamație generală – 2 cazuri (16,7%), inflamație de vecinătate – 1 caz (8,3%), vaccinare BCG – 1 caz (8,3%), lipsa de corelație – 8 cazuri (66,7%). *Sindromul dominant* la bolnavii cu recidive în eșantionul de **referință I** a fost dureri oculare – 4 cazuri, eșantionul de **referință II** – scăderea AV – 8 cazuri, dureri oculare – 4 cazuri, $p > 0,005$. Per total jumătate din bolnavii cu recidivă – 8 cazuri au avut sindromul dominant scăderea vederii și jumătate – 8 cazuri – sindromul dominant „dureri oculare”, ce nu-i deosebește de ceilalți bolnavi cu tuberculoză oculară, care nu au recidivarea procesului inflamator. (Anexa 4)

Studierea *afecțiunii uni sau bilaterale* la bolnavii cu recidivă procesului inflamator specific a descoperit în eșantionul de **referință I**: afecțiunea OD – 2 bolnavi, afecțiunea OS – 2 bolnavi. În eșantionul de **referință II**: afecțiunea OD – 3 bolnavi, afecțiunea OS – 6, afecțiunea OU – 3. Per total la bolnavii cu recidivarea procesului tuberculos predomină afecțiunea monolaterală – 13 bolnavi (5 OD/8 OS) (81,3%). Afecțiune bilaterală – 3 bolnavi (18,7%). Ponderea afecțiunii bilaterale per studiu 1/3 din toți bolnavii. Din cei cu recidivă arată astfel: Eșantionul de referință I: afecțiune monolaterală – 72,5%, afecțiune bilaterală – 27,5%; Eșantionul de referință II: afecțiune monolaterală – 71,0%, afecțiune bilaterală – 29,0%, $p > 0,005$. (Anexa 4)

Se poate observa că ponderea afecțiunilor monolaterale printre bolnavii cu recidivă este nesemnificativ mai mare statistic decât procentul respectiv în loturile de studiu. Nu putem susține, că bolnavii cu afecțiune monolaterală suportă mai des recidivarea procesului specific inflamator decât cei cu afecțiune bilaterală.

Dependența recidivării procesului tuberculos ocular de *durata tratamentului* specific:

Eșantionul de **referință I** : Durata tratamentului specific 6 luni – 2 bolnavi, 8 luni – 1 bolnav, 12 luni – 1 bolnav. Eșantionul de **referință II**: Durata tratamentului specific 6 luni – 1 bolnav, 7 luni – 4 bolnavi, 8 luni – 4 bolnavi, 9 luni – 1 bolnav, 10 luni – 1 bolnav.

Recidivarea procesului inflamator la bolnavii cu tratament specific administrat convențional nu depinde direct de durata tratamentului specific, cu toate acestea o durată mai mare (9 – 10) luni a generat de 3 ori mai puțini bolnavi cu recidivă. Acest fapt presupune necesitatea individualizării tratamentului bolnavilor cu TBO. Propunem ca soluție spitalizarea bolnavilor din afara Chișinăului pentru efectuarea tratamentului limfotrop cu scopul micșorării recidivării procesului inflamator ocular.

Pentru a compara eficiența tratamentului specific în eșantioanele de referință I și de referință II la bolnavii cu recidivă s-a evaluat creșterea AV post tratament. (Anexa 4)

Eșantionul de **referință I** (40 bolnavi/51ochi) AV inițială:

AV="1,5" la 1 ochi și AV="1,0" la 1 ochi – 1 bolnav, AV="1,0" la un ochi– 3 bolnavi.

AV post tratament:

AV="1,5" la OU – 1 bolnav, AV="1,0" la OU – 1 bolnav, AV="1,0" la un ochi– 2 bolnavi.

În urma tratamentului s-a normalizat vederea la câte un ochi la 2 bolnavi (**5,0%**).

Eșantionul de **referință II:** (31 bolnavi/40 ochi) AV inițială:

AV="1,0" la OU – 1 bolnav, AV="1,0" la un ochi– 9 bolnavi, AV<"1,0" la ambii ochi – 2.

AV post tratament:

AV="1,5" la OU – 1 bolnav, AV="1,0" la OU – 6 bolnavi, AV="1,0" la 1ochi– 5 bolnavi.

S-a obținut normalizarea AV la câte un ochi la 4 persoane și la ambii ochi la 3 persoane (10 ochi - 25,0%). Total AV norma – 7 bolnavi (**22,6%**). Cantitativ AV în volum mai mare a crescut la 2 bolnavi (4 ochi - 6,5%) cu AV inițială < „1,0” la ambii ochi.

Diagnozele stabilite la bolnavii cu recidive:

Eșantionul de **referință I:** keratită – 1 caz, kerato-uveită – 3 cazuri, uveită – 4, corioretinită – 2, sclero-uveită – 1 caz. Eșantionul de **referință II:** kerato-uveită – 3 cazuri, uveită – 5 cazuri.

În ambele eșantioane la bolnavii cu recidive predomină diagnoza uveită. Majoritatea bolnavilor cu această diagnoză provin din recidiva TB P. Acest fapt confirmă răspândirea hematogenă a agentului patologic în organismul uman și importanța stării microcirculației/limfocirculației și componentei sale imune a regiunii limfatice oculare în extinderea procesului inflamator specific (Anexa 4).

4.4. Eficacitatea TERI în funcție de vechimea debutului

S-a analizat pe loturi și per total influența duratei de timp de la primele puseie ale bolii la stabilirea diagnosticului asupra eficienței tratamentului specific obișnuit și cel cu administrare limfotropă. Pentru aceasta s-au comparat produsele dintre valorile AV la ochi afectați de tuberculoză, determinându-se astfel AV norma (AV=N) la un ochi sau la ambii ochi, variantele normei (1,0,1,5 și 2,0) și ochii cu AV sub valori Norma (AV<N) (mai joasă de 1,0). Analiza datelor a stabilit următoarea relație dintre AV pre-tratament și intervalul de debut/ diagnostic la momentul depistării.

Eșantionul de studiu – **TERI:** intervalul debut/ diagnostic

0-3 luni: AV="1,0" la ambii ochi – 1 bolnav, AV<N la 1 ochi - 19 și AV<N la OU – 6.

3-6 luni: AV = „1,0” la OU 1 bolnav, AV<”1,0” la 1 ochi 3 bolnavi și AV<”1,0” la OU – 2.
 6-12 luni: AV=N la OU 2 bolnavi, AV<”1,0” la 1 ochi 6 bolnavi, AV<”1,0” la OU 1.
 12-24 luni: AV <„1,0” la 1 ochi 7 bolnavi, AV<N la OU 3 bolnavi.
 24-48 luni: 1 bolnav cu AV=N la OU, 3 cu AV<”1,0” la 1 ochi, 5 bolnavi cu AV<N la OU.
 48-120 luni: 1 bolnav cu AV=”1,5” la OU, 1 cu AV=”1,0” la un singur ochi.
 120<: 1 bolnav cu AV<”1,0” la ambii ochi.

În eșantionul de studiu AV=N la ambii ochi s-a regăsit în număr mic (1,5% – 3,1%) în intervalele debut/diagnostic, atât mici (0-3 luni), cât și mari (48-120 luni). AV=N la 1 ochi predomină printre pacienții cu durata de la debut la diagnostic 0-3 luni (29,2%). Tot în perioada aceasta se află cei mai mulți bolnavi cu AV<N la ambii ochi, dar ponderea lor este mult mai mică decât categoria precedentă (9,2%) și este urmată de perioada 24-48 luni (7,7%). Gradul deficienței AV la depistare nu este în dependență direct proporțională de creșterea perioadei de timp de la debut la diagnosticare (tab. 4.20.).

Eșantionul de referință I: Intervalul debut/ diagnostic

0-3 luni: AV=N la OU 3 bolnavi, AV=N la 1 ochi – 6 și AV<N la OU – 1.
 3-6 luni: 3 bolnavi cu AV=N la 1 ochi și AV<”1,0” la celălalt, 1 bolnav cu AV<”1,0” la OU.
 6-12 luni: 4 bolnavi cu AV=”1,0” la 1 ochi și AV<”1,0” la celălalt, 2 cu AV<”1,0” la OU.
 12-24 luni: 1 bolnav cu AV=N la OU, 3 bolnavi cu AV=”1,0” la 1 ochi.
 24-36 luni: 2 bolnavi cu AV=N la 1 ochi și AV<”1,0” la celălalt, 1 cu AV<”1,0” la OU.
 36-48 luni: 1 bolnav cu AV=”1,0” la 1 ochi și AV<”1,0” la celălalt.
 48-120 luni: 2 bolnavi cu AV<”1,0” la ambii ochi.
 120<: 1 cu AV=N la OU, 3 cu AV=N la 1 ochi și AV<”1,0” la celălalt, 3 cu AV<N la OU.

Cei mai mulți bolnavi cu AV=Norma la ambii ochi sunt în intervalul 0-3 luni – 3 bolnavi (7,5%). Tot aici sunt cei mai mulți bolnavi cu AV=Norma la 1 ochi – 6 (15,0%), după care urmează perioada 6-12 luni – cu 4 bolnavi (10,0%). Această categorie se repartizează câte 3 bolnavi (7,5%) în perioadele 3-6 luni, 12-24, 24-48, 120<. În perioada 120< sunt cei mai mulți bolnavi cu AV<N la OU – 3 bolnavi (7,5%), urmată de perioada 6-12 luni și 48-120 – câte 2 bolnavi. Dar în perioada maximă 120< găsim 1 bolnav (2,5%) cu AV=N la ambii ochi. În eșantionul de referință I predomină bolnavii cu AV=N la 1 ochi. Concentrația lor maximă este în perioada debut/ diagnostic de până la 1 an. AV<N la ambii ochi este prezentă în valoare minimală (2,5%) în toate perioadele, cu o creștere ușoară în perioadele 6-12 luni (5,0%) și 120< (7,5%). Aceeași lipsă de corelație directă a gradului deficienței AV la depistare de intervalul debut/ diagnostic ca și în lotul de studiu (tab. 4.21.).

Eșantionul de referință II: Intervalul debut/ diagnostic

0-3 luni: 1 cu AV=N la OU; 9 cu AV=N la 1 ochi și AV<N la celălalt, 2 cu AV<N la OU.

3-6 luni: 1 bolnav cu AV<"1,0" la OU.

6-12 luni: 1 bolnav cu AV="1,0" la OU.

12-24 luni: 7 bolnavi cu AV="1,0" la 1 ochi și AV<"1,0" la celălalt.

24-36 luni: 2 bolnavi cu AV="1,0" la 1 ochi și AV<"1,0" la celălalt.

36-48 luni: 1 bolnav cu AV="1,0" la 1 ochi, 1 bolnav cu AV<"1,0" la OU.

48-120 luni: 1 bolnav cu AV="1,0" la 1 ochi și AV<"1,0" la celălalt.

120<: 1 cu AV=N la 1 ochi și AV<"1,0" la celălalt, 1 bolnav cu AV<"1,0" la OU.

În Eșantionul de referință II AV=Norma la ambii ochi se regăsește printre bolnavii cu durata debut/ diagnostic *până la 1 an* (câte 1 bolnav (3,2%) în perioada 0-3; 3-6 și 6-12 luni). Cei mai mulți bolnavi cu AV=N la 1 ochi sunt în perioada 12-24 luni – 7 bolnavi (22,6%). AV<N la ambii ochi predomină nesemnificativ în perioada 0-3 luni (6,5%), în celelalte perioade cât mici, atât și mari constituie 3,2%. În lot predomină bolnavii cu AV<N la un ochi și cei mai mulți ei sunt în perioada 12-24 luni (22,6%), urmată de perioada 0-3 luni. Și în eșantionul de referință II deficiența AV la depistare nu depinde direct de durata debut/diagnostic, cu toate acestea, AV păstrată normală se determină doar printre bolnavii cu durata de până la 12 luni. (Tab. 4.22.)

Pentru a compara rezultatele eficienței tratamentului pe loturi în funcție de durata perioadei ce a trecut de la debutul bolii la diagnosticarea etiologiei tuberculoase a procesului inflamator ocular, s-a studiat evoluția produselor AV de la inițierea tratamentului și finisarea lui.

Relație dintre AV post tratament și intervalul debut/ diagnostic la finele tratamentului specific:

Eșantionul **TERI:** Intervalul debut/ diagnostic: 0-3 luni: AV normală \geq "1,0" la OU la finele tratamentului – 18 bolnavi (27.7%). 17 din 18 bolnavi au perioada debut/diagnostic până la 1 lună. AV=1.0 la un ochi – 7 bolnavi (10.8%), AV = 1.5 la un ochi, AV<N la celălalt – 1 (1.5%). 3-6 luni: 7 bolnavi cu AV normala \geq "1,0" la OU (10.8%). Toți pacienți cu AV=N. 6-12 luni: AV=N la OU – 5 bolnavi (7.7%), AV=N la un ochi – 2 (3.1%). 12-24 luni: AV=N la OU – 3 bolnavi (4.6%), AV= N la un ochi – 7 (10.8%). 24-36 luni: 4 cu AV = "1.0" la OU (6.2%), 1 cu AV = "1.5" la OU (1.5%), 1 cu AV<N la OU. 36-48 luni: 1 cu AV=N la OU (1.5%), 1 cu AV = 1.0 la un ochi, 1 cu AV = 1.5 la un ochi (3.1%). 48-120 luni: 1 cu AV = 2.0 la OU (1.5%), 1 cu AV = 1.5 la un ochi și AV<N la celălalt (1.5%). 120<: 1 bolnav cu AV = "1.0" la un ochi și AV <"1.0" la celălalt.

Termenul optim de diagnosticare pentru obținerea rezultatelor maxime ale tratamentului este *până în 3 luni*. Anume în perioada aceasta se obțin cele mai bune rezultate în privința restabilirii AV. În perioada 3 - 6 luni numărul bolnavilor cu rezultate optime în privința funcțiilor vizuale se micșorează de 2.5 ori. Cu creșterea intervalului de timp trecut de la apariția primelor simptome și stabilirea diagnosticului, lent scade și numărul acestor bolnavi. Dar în comparație cu celelalte loturi, în cel de studiu bolnavii cu rezultate optime rămân în majoritate chiar și până la perioada de 10 ani. (tab. 4.20.)

Tabelul 4.20. Relația dintre AV inițială/finală și durata debut/diagnostic, lotul TERI (%), n=65

Interval (luni)	AV normală la OU		AV normală la un ochi		AV mai joasă la OU	
	la depistare	final tratament	la depistare	final tratament	la depistare	final tratament
0-3	1,5%	27,7%*	29,2%	12,3%	9,2%*	-
3-6	1,5%	10,8%	4,6%	-	3,1%	-
6-12	3,1%	7,7%	9,2%	3,1%	1,5%	-
12-24	-	4,6%	10,8%	10,8%	4,6%	-
24-36	1,5%	7,7%	3,1%	-	4,6%	1,5%
36-48	-	1,5%	1,5%	3,1%	3,1%	-
48-120	1,5%	1,5%	1,5%	1,5%	-	-
120<	-	-	-	1,5%	1,5%	-

P=0,000101, *p <0,005

Din tabel se observă clar scăderea substanțială a numărului bolnavilor cu AV <1,0 la ambii ochi. Mai exact, din tot lotul a rămas un bolnav cu AV sub normă la ambii ochi din perioada 24-36 luni. S-a micșorat și numărul bolnavilor cu AV scăzută la un ochi. Această scădere a avut loc în toate perioadele de la debut la diagnosticare. Cea mai pronunțată s-a produs în perioada 3-6 luni, apoi 6-12 luni urmată de 0-3 luni, deci la pacienții cu perioada respectivă până la 1 an. Cel mai mare număr de bolnavi care a ajuns la finele tratamentului cu AV normală la ambii ochi se află în perioada 0-3 luni, urmată de perioada 3-6 luni, 6-12 luni, 24-36 luni.

Eșantionul de referință I -

0-3 luni: AV= N la OU – 5 (12.5%), AV= N la 1 ochi – 4 (10.0%), 1 cu AV<N la OU.

3-6 luni: AV=N la OU – 1 (2.5%), 2 – AV= N la 1 ochi (1.5%),

AV <1,0 la OU – 1 bolnav (2.5%).

6-12 luni: 5 bolnavi cu AV= N la un ochi (12.5%), 1 cu AV<N la OU (2.5%).

12-24 luni: 1 bolnav cu AV= N la OU (2.5%), 3 cu AV= N la un ochi (7.5%).

24-36 luni: 2 bolnavi cu AV= N la un ochi (5.0%), 1 cu AV <1,0 la OU (2.5%).

36-48 luni: 1 bolnav cu AV = 1.0 la un ochi și AV <1,0 la celălalt (2.5%).

48-120 luni: 1 bolnav cu AV = 1.0 la OU (2.5%); 2 cu AV <1,0 la OU (5.0%).

120< luni: 1 bolnav cu AV= N la OU (2.5%), 3 cu AV= N la 1 ochi (7.5%),

3 bolnavi cu AV<N la OU (7.5%).

Relația dintre AV inițială/finală și durata debut/diagnostic în Eșantionul de referință I se prezintă în tabelul 4.21.

Tabelul 4.21. Relația dintre AV inițială/finală și durata debut/diagnostic în Eșantionul de referință I (%), n=40

Interval debut/ Diagnostic (luni)	AV=1,0 la ambii ochi		AV=1,0 la un ochi		AV<1,0 la ambii ochi	
	La depistare	Final tratament	La depistare	Final tratament	La depistare	Final tratament
0-3	7,5%	12,5% *	15,0%	10,0%	2,5%	2,5%
3-6	-	2,5%	7,5%	5,0%	2,5%	2,5%
6-12	-	-	10,0%	12,5%	5,0%	2,5%
12-24	2,5%	2,5%	7,5%	7,5%	-	-
24-36	-	-	5,0%	5,0%	2,5%	2,5%
36-48	-	-	2,5%	2,5%	-	-
48-120	-	-	-	-	5,0%	5,0%
120<	2,5%	-	7,5%	7,5%	7,5%	7,5%

P=0,2242, p* >0,005

În eșantionul de referință I tratamentul specific a fost mai efectiv =AV norma, dar fără a atinge diferență statistic veridică, la bolnavii cu perioada de debut la diagnosticare între 0,25 – 6 luni. S-a înregistrat o creștere a AV la bolnavii cu perioada de debut până la 12 luni. Așadar cu cât perioada respectivă este mai mică, cu atât șansele restabilirii AV sunt mai nari. În comparație cu eșantionul TERI, creșterea numărului bolnavilor care la finele tratamentului au atins AV normală la ambii ochi este mult mai mică 5% versus 26,2%, în perioada 0 – 3 luni și 2,5% versus 9,3%, în perioada 3-6 luni (p <0,005). În eșantionul TERI se înregistrează normalizarea AV și la bolnavii cu perioada de la debut la diagnosticare până la 4 ani.

Numărul bolnavilor cu rezultate optime ale tratamentului urmat, ca și în eșantionul TERI, face parte din perioada de diagnosticare până la 3 luni, numai ca acest număr nu este covârșitor. Dacă în eșantionul TERI, bolnavii cu AV normala la ambii ochi sunt de 2.3 ori mai mulți decât cu AV normală la un singur ochi, în eșantionul de referință I proporția este de 1.3. În perioada 3-6 luni numărul bolnavilor cu rezultate optime scade de 5 ori în eșantion de referință I versus 2.5 ori în eșantionul TERI. Cu creșterea intervalului de diagnosticare peste 4 ani crește și numărul bolnavilor cu AV<N la ambii ochi, ei de altfel fiind prezenți și la intervale mici de debut/diagnostic. În eșantionul TERI această categorie constituie 1.5%, versus 12,5% în eșantionul de referință I, p<0,005.

În concluzie, *perioada optima* de diagnosticare pentru restabilirea completa a funcțiilor vizuale a ochiului lezat de proces inflamator tuberculos – 3 luni. După 3 luni numărul bolnavilor cu rezultate optime scade considerabil, dar mult mai pronunțat în eșantionul de referință I în comparație cu eșantionul TERI ($p < 0,005$). Este considerabil mai mic numărul bolnavilor cu AV post tratament deficitară la ambii ochi în eșantionul TERI decât în eșantionul de referință I, indiferent de durata de la debut la diagnosticare ($p < 0,005$).

Eșantionul de referință II -

0-3 luni: 5 cu AV= N la OU (16.1%), 6 cu AV= N la 1 ochi (19.4%),

1 cu AV<N la OU (3.2%).

3-6 luni: 1 bolnav cu AV <1.0 la ambii ochi (3.2%).

6-12 luni: 1 bolnav cu AV normala = 1.0 la ambii ochi (3.2%).

12-24 luni: 4 bolnavi cu AV= N la OU (12.9%), 3 cu AV=1.0 la un ochi (9.7%).

24-36 luni: 2 bolnavi cu AV= N la un ochi și AV <1.0 la celălalt (6.5%).

36-48 luni: 1 bolnav cu AV=1.0 la OU (3.2%), 1 bolnav cu AV<1,0 la ambii ochi (3.2%).

48-120 luni: 1 bolnav cu AV =1.0 la un ochi și AV <1.0 la celălalt (3.2%).

120< : 1 bolnav cu AV = 1.0 la un ochi (3.2%), 1 bolnav cu AV <1,0 la OU.

Spre deosebire de primele doua loturi, în referință II, categoria bolnavilor cu AV optimă după tratament nu scade continuu cu creșterea intervalului de la debut la diagnosticare, ci oscilează, numărul maxim fiind înregistrat în intervalul 0-3 luni (16.1%) O creștere până la 12.9% înregistrată în intervalul 12-24 luni (tab. 4.22.).

Tabelul 4.22. Relația dintre AV inițială/finală și durata debut/diagnostic în eșantionul de referință II, n=31

Interval debut/diagnoză (luni)	AV=1,0 la ambii ochi		AV=1,0 la un ochi		AV<1,0 la ambii ochi	
	la depistare	final tratament	la depistare	final tratament	la depistare	final tratament
0-3	3,2%	16,1%*	29,0%	19,4%	6,5%	3,2%
3-6	-	-	-	-	3,2%	3,2%
6-12	3,2%	3,2%	-	-	-	-
12-24	-	12,9%*	22,6%	9,7%	-	-
24-36	-	-	6,5%	3,2%	-	-
36-48	-	3,2%	3,2%	-	3,2%	3,2%
48-120	-	-	3,2%	3,2%	-	-
120<	-	-	3,2%	3,2%	3,2%	3,2%

P=0,0856, p>0,005

Categoria bolnavilor cu AV=N la un ochi este maximală în intervalul 0-3 luni și predomină asupra pacienților cu rezultate optime – 19.4% versus 16.1%. Nu se regăsește deloc în intervalul 3-12 luni și scade continuu de la 9.7% (interval 12-24 luni) la 3.2% (interval 48-120, 120<).

Categoria bolnavilor cu AV<N la ambii ochi se regăsește atât în intervale mici cât și foarte mari, dar este mai puțin numerică decât aceeași categorie din eșantionul de referință I din perioadele extinse. Aceasta poate fi atribuit efectului benefic al terapiei limfotrope. Din tabel se observă că normalizarea AV la ambii ochi s-a obținut la un număr mai mare de bolnavi din eșantionul de referință II cu perioada de la debut la diagnosticarea de 0-3 luni și 12-24 luni (12,9%). Ea a fost înregistrată și la un bolnav cu perioada respectivă de până la 4 ani. Creșterea AV într-o oarecare măsură s-a obținut la bolnavi cu perioada respectivă de la 4 la 10 ani (tab. 4.22.).

La compararea loturilor observăm: creșterea cea mai mare a bolnavilor cu AV restabilită la Normă în urma tratamentului specific a avut loc în eșantionul **TERI**, perioada debut/diagnostic 0-3 luni – cu **26,2%**, urmată de aceeași categorie de bolnavi (perioada 0-3luni) din eșantionul de referință **II** – cu **12,9%** și perioada 12-24 luni de asemenea eșantionul de referință **II** – cu 12,9%. În descreștere urmează bolnavii din eșantionul TERI perioada debut/diagnostic 3-6 luni – cu 9,3%, eșantionul TERI, perioada 24-36 luni cu 6,2%; eșantionul de referință **I**, perioada 0-3 luni cu **5,0%**; eșantionul TERI perioadele 6-12 luni și 12-24 luni cu câte 4,6%. Ultima restabilire a AV în eșantionul TERI și de referință II se obține la bolnavi cu durata de la debut/diagnostic 36-48 luni. Ultima restabilire a AV în eșantionul de referință I la bolnavi din perioada 3-6 luni.

Evoluția pozitivă a AV deficitară la începutul tratamentului dar restabilită la valori Norma în eșantioane este reprezentată în tabelul 4.23.

Tabelul 4.23. Evoluția pozitivă a AV restabilită la AV=Norma (%)

Interval debut/diagnoză	Restabilirea AV norma la ambii ochi după tratament		
	Eșantion TERI, n=65	Referință I, n=40	Referință 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

În eșantionul TERI s-a obținut restabilirea AV la un număr statistic semnificativ mai mare de bolnavi decât în celelalte (P=0,00396, p <0,005). În referință II, unde s-a folosit metoda limfotropă la o anumită etapă al tratamentului specific, acest indice este mai mare decât în eșantionul de referință I, unde metoda limfotropă nu a fost folosită deloc (tab. 4.23.). Eficiența tratamentului specific cu restabilirea AV depinde invers proporțional de durata de la debut la

diagnosticare. Cu cât perioada respectivă este mai mică, cu atât rata de succes este mai mare. Rata succesului (ponderea pacienților cu AV Norma) este statistic veridic mai mare la bolnavii cu perioada de la debut la diagnostic mai mică. Rata succesului este statistic semnificativă la bolnavii cărora li s-a administrat metoda limfotropă ($p < 0,005$). Măsura deficienței AV la bolnavii cu tuberculoză oculară înregistrată la depistare depinde corelațional de mărimea perioadei trecută de la apariția primelor pusee ale bolii la stabilirea etiologiei tuberculoase în mod direct. Contează și puterea de manifestare ale primelor semne ale bolii care le face sesizabile de către bolnav și impun vizita la specialist.

Analiză structurii AV restante, separând pacienții cu AV relativ joasă de foarte joasă, mai mică de 0,1, a stabilit trei categorii: pacienți cu AV foarte joasă $AV < 0,1$, pacienți cu AV cuprinsă între valorile $0,1 < AV < 0,9$, și cei cu AV norma $AV \geq 1,0$ (tab. 4.24.).

Tabelul 4.24. AV post tratament în funcție de perioada debut/diagnostic

Perioada	AV<0,1			0,1≤AV≤0,9			AV≥1,0		
	TERI, n=65	R I, n=40	RII, n=31	TERI, n=65	R I, n=40	RII, n=31	TERI, n=65	R I, n=40	RII, n=31
0-3 luni	3,1%	2,5%	6,5%	9,2%	17,5%	29,0%	67,7%*	30,0%*	45,2%*
3-6 luni	-	-	-	-	12,5%	-	18,4%	7,5%	9,7%
6-12 luni	-	-	-	3,1%	15,0%	-	24,6%	15%	6,5%
12-24 luni	3,1%	2,5%	3,2%	9,2%	7,5%	9,7%	18,5%	10%	32,3%
24-36 luni	-	5,0%	-	6,2%	2,5%	9,7%	12,3%	7,5%	3,2%
36-48 luni	1,5%	-	-	1,5%	2,5%	6,5%	6,2%	2,5%	6,5%
48-120 luni	1,5%	10,0%	3,2%	-	-	-	4,6%	5,0%	3,2%
120<	1,5%	10,0%	3,2%	-	17,5%	3,2%	1,5%	7,5%	6,5%

*P=0,000136, p < 0,005

Indicii reușitei (Normalizarea AV) sunt mai mari în toate eșantioanele la bolnavii cu durată de la debut la diagnosticare de la 0-12 luni. La bolnavii cu durata 1-4 ani sunt **46%** cumulativ în lotul **TERI**, **20%** în referință **I** și **42%** în referință **II**. După perioada de 4 ani scade substanțial în toate eșantioanele. Pacienții cu AV<0,1 (foarte joasă) cu aceeași perioadă debut/diagnostic sunt cei mai mulți în eșantionul de referință I (10,0%) comparativ cu 1,5% din eșantionul TERI și 3,2% din referință II. Restabilirea completă a AV ca rezultat optim al tratamentului antituberculos, are loc în rată statistic semnificativă la bolnavii cu durata de la debut la diagnosticare de până la 12 luni, cărora li s-a aplicat metoda limfotropă. La bolnavii cu perioada debut/diagnostic până la 12 luni cu tratament antituberculos standardizat rata maximală de succes este 30%. Cu creșterea perioadei de timp trecută de la debut la diagnosticare scade

numărul bolnavilor cărora le-a fost restabilită deplin vederea în urma tratamentului specific, legitate observată în toate eşantioanele. În eşantioanele de studiu și de referință II, unde bolnavii au beneficiat de terapia limfotropă numărul bolnavilor cu AV normală finală este de 2 și respectiv 1,5 ori mai mare decât în referință I. Metoda endolimfatică regională indirectă de administrare a preparatelor antituberculoase folosită la diferite etape de tratament (inițial și pe parcurs) mărește rata de succes. Metoda limfotropă folosită precoce crește șansa bolnavilor de a-și recăpăta complet și calitativ vederea.

4.5. Monitorizarea pacienților din eşantioanele de studiu

Pacienții încadrați în studiu pe perioada de monitorizare au fost supuși examenului clinico-oftalmologic și la necesitate (suspectarea exacerbării procesului tuberculos) examenului paraclinic, diagnosticului tuberculinic. Pentru evoluția funcțiilor vizuale, s-au analizat datele acuității vizuale. Conform deciziei grupului de lucru european AV este determinată ca fiind rezultatul evoluției procesului inflamator, respectiv al tratamentului. Pentru compararea statistică s-a determinat valoarea medie a AV cu eroarea standard și devierea standard în eşantioane (tab. 4.25). S-au notat valorile minime și maxime ale AV și valorile egale cu Norma „1,0”, „1,5”, „2,0” pentru compararea calității AV.

Monitorizarea bolnavilor din Eșantionul de studiu **TERI** (65 bolnavi)

Monitorizarea la un an după tratament înregistrează:

OD afectați: AVmin.=0,01, AVmax.=2,0. AV norma = cu „1,0”/„1,5”/„2,0” – 55 bolnavi **(84,6%)**.

OS afectați: AVmin.=0,1, AVmax.= 2,0. AV norma „1,0”, „1,5”, „2,0” – 52 bolnavi **(80,0%)**.

Monitorizarea la 3 ani înregistrează:

OD afectați: AVmin.=0,05, AVmax.=1,5. AV norma „1,0”, „1,5” – **80,0%**.

OS afectați: AVmin.=0,1 AVmax.=2,0. AV norma „1,0”, „1,5”, „2,0” – **76,9%**.

Monitorizarea la 5 ani în Eșantionul TERI:

OD afectați: AVmin.=0,1, AVmax.=2,0. AV norma „1,0”- „2,0” – **81,3%**.

OS afectați: AVmin.=0,0, AVmax.=2,0. AV norma „1,0”, - „2,0” – **75,4%**.

Monitorizare la 10 ani în Eșantionul TERI

OD afectați: AVmin.=0,01, AVmax.=2,0. AV norma OD „1,0”- „2,0” – **80,0%**.

OS afectați: AVmin.=0,0, AVmax.=2,0. AV norma OS „1,0” - „2,0” – **72,3%**.

Monitorizarea bolnavilor din Eșantionul de referință I (40 bolnavi)

Monitorizarea la un an:

OD afectați: AVmin=0,04, AVmax=1,5. AVOD norma „1,0” și „1,5” – 20 bolnavi (**50,0%**).

OS afectați: AVmin=0,0, AVmax=1,5. AVOS norma „1,0” și „1,5” la – 19 bolnavi, **47,5%**.

Monitorizarea la 3 ani în Eșantionul de referință I

OD afectați: AVmin=0,06, AVmax=1,0. Total norma OD „1,0” **45,0%**.

OS afectați: AVmin=0,0, AVmax=1,5. AV norma la OS „1,0” și „1,5” — **40,0%**.

Monitorizare la 5 ani în Eșantionul de referință I

OD afectați: AVmin=0,02, AVmax=1,0. AVnorma OD „1,0” – **40,0%**.

OS afectați: AVmin=0,0, AVmax=1,0. AVnorma OS „1,0” – **37,5%**.

Monitorizare la 10 ani în Eșantionul de referință I

OD afectați: AVmin=0,01, AVmax=1,0. AVnorma OD „1,0” – **37,5%**.

OS afectați: AVmin=0,0, AVmax=1,0. AV norma OS „1,0” – **35,0%**.

Monitorizarea pacienților din Eșantionul de referință II (31 bolnavi)

Monitorizare la un an după tratament:

OD afectați: AVmin=0,09, AVmax=1,0. AVnorma OD – 19 bolnavi, **61,3%**.

OS afectați: AVmin=0,01, AVmax=1,5. AVnorma OS – 15 bolnavi, **58,1%**.

Monitorizare la 3 ani după tratament în Eșantionul de referință II:

OD afectați: AVmin=0,08, AVmax=1,0. AVnorma OD – **58,1%**.

OS afectați: AVmin=0,0, AVmax=1,0. AVnorma OS – **58,1%**.

Monitorizare la 5 ani în Eșantionul de referință II:

OD afectați: AVmin=0,06, AVmax=1,0. AVnorma OD – **54,8%**.

OS afectați: AVmin=0,0, AVmax=1,5. AVnorma OS „1,0” și „1,5” – **48,4%**.

Monitorizare la 10 ani în Eșantionul de referință II:

OD afectați: AVmin=0,01, AVmax=1,0. AVnorma OD – **48,4%**.

OS afectați: AVmin=0,0, AVmax=1,0. AVnorma OS – **48,4%**.

AV cu valori minime se regăsește în toate eșantioanele, ce confirmă suplimentar comparabilitatea loturilor, AV cu valoarea maximă = 2,0 post-tratament a fost înregistrată doar în eșantionul TERI. Monitorizarea pe timp de 10 ani demonstrează AV=Norma la un procent mai mare de pacienți în eșantionul TERI, urmat de eșantionul de referință II unde s-a folosit metoda limfotropă, comparativ cu Referință I cu tratament convențional (figura 4.1).

Acuitatea Vizuală finală eşantionul **TERI**: *AV finală norma* OD – 52 bolnavi (**80,0%**). *AV finală norma* OS – 47 bolnavi (**72,3%**).

Acuitatea Vizuală finală eşantionul de referință **I**: *AV=norma* la OD – 15 bolnavi (**37,5%**), OS egală „1,0” și „1,5” – 14 bolnavi (**35,0%**). Invaliditate gradul III are 1 bolnav.

Acuitatea Vizuală finală eşantionul de referință **II**: *AV=norma* OD – 15 bolnavi (**48,4%**), AVOS egală cu „1,0” și „1,5” – 15 bolnavi (**48,4%**). Doi bolnavi II au grad de invaliditate –II (figura 4.1).

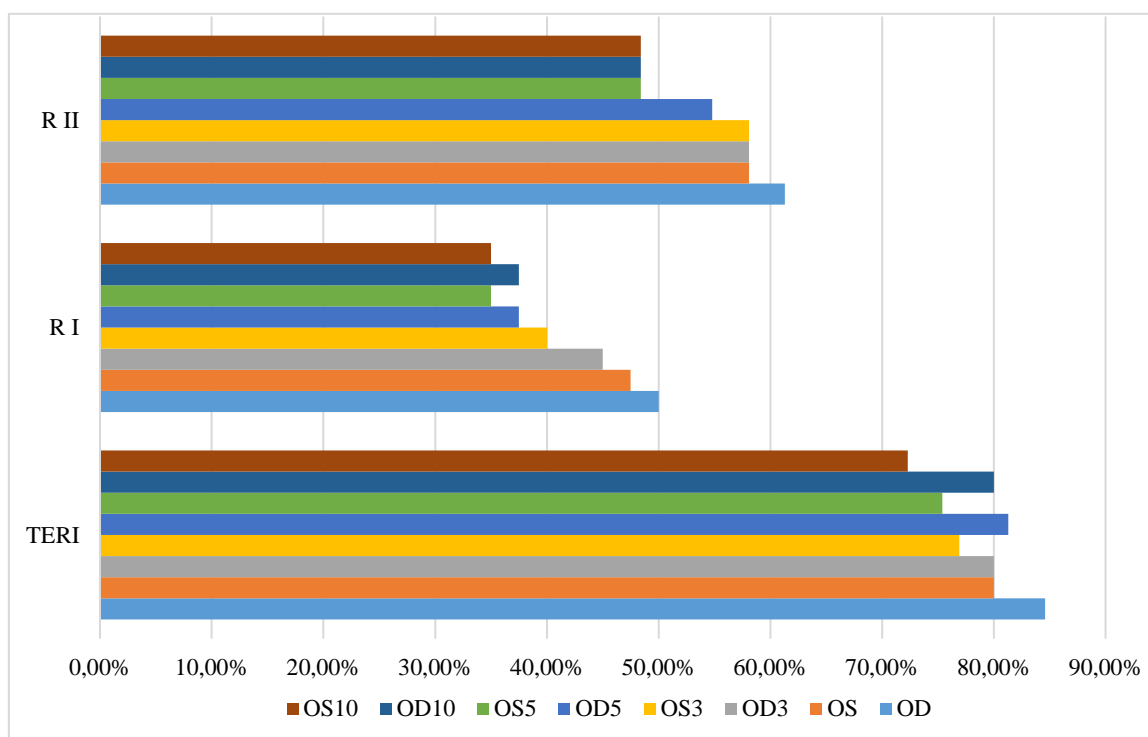


Fig. 4.1. Evoluția AV = Norma în perioada de monitorizare 10 ani

AV=Norma în eşantioanele TERI și Referință II este la un număr mai mare de pacienți și are un caracter mai stabil pe toată perioada de monitorizare comparativ cu cea din Referință I.

Pentru analiza întregului spectru al AV în eşantioanele de studiu pe toată perioada de monitorizare de 10 ani s-au determinat Media Acuității Vizuale (AVmedie), Devierea standard (SD) și Eroarea standard (ES).

Valorile AVmedie cu devierea standard și eroarea standard pe toată perioada de monitorizare de 10 ani în comparație pe eşantioane se prezintă în tabelul 4.25.

Tabelul 4.25. AV medie ochii afectați pe eșantioane pe perioada studiului

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

AV medie înregistrată la etape diferite pe tot parcursul studiului este statistic semnificativ mai mare în eșantionul de studiu/TERI comparativ cu referință I. În unele cazuri dublu și chiar triplu, demonstrând astfel supremația administrării limfotrope a PAT în tratamentul TBO. Aceasta o confirmă și rezultatele tratamentului din eșantionul de referință II: AV medie întrece cu o discrepanță mai mică pe cea din de referință I, unde nu s-a aplicat niciodată terapia limfotropă.

4.6. Concluzii capitolul 4

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

pacienților cu AV restabilită până la normă în eșantionul TERI comparativ cu aceeași categorie de pacienți din eșantionul de referință I este 2,2/1,0, ($p < 0,0001$).

2. Aplicarea terapiei limfotrope pacienților cu recidiva TBO din eșantionul de referință II a asigurat AV post tratament $\geq 1,0$ (AV=norma OD 58,1%, AVOS 58,1%) în procent mai mare comparativ cu cei din eșantionul de referință I, TBO caz nou (AV=norma OD 50,0%, AV=norma OS 42,5%). Pacienții cu terapia limfotropă au demonstrat o creșterea a AV și la ochii congeneri, ce nu s-a obținut în eșantionul de referință I.
3. Formele clinice care au răspuns cel mai bine la tratamentul anti-TB în cazul folosirii metodei TERI sunt cele cu implicarea polului anterior și uveiei anterioare: AV = Norma în keratită 100%, sclero-uveită 100%, sclero-kerato-uveită 100%, kerato-uveita 88,9%, uveita 81,5%, corioretinita 62,5% la pacienții cu terapie limfotropă. Cea mai joasă eficacitate terapeutică au demonstrat-o diagnozele kerato-uveita 18% și keratita 11,1%, la bolnavii cu tratament convențional din eșantionul de referință I ($p < 0,005$).
4. Normalizarea AV la un număr mai mare de bolnavi după tratamentul epizoadelor de agravare a avut loc în descreștere: în eșantionul TERI, Referință II, Referință I. Aplicarea terapiei limfotrope la bolnavii cu un număr mare de agravări din eșantionul de referință II a contribuit la sistarea lor și stabilizarea procesului specific, la normalizarea AV după o perioadă de timp cu restanțe a funcțiilor vizuale.
5. Formele clinice TBO recidivează mai des din localizări cu implicarea stratului vascular, a uveiei: kerato-uveită (53,3%), uveită (11,9%), corioretinită (11,1%) ($p < 0,005$).
6. Recidivele sunt determinate mai des la bolnavii din segmentele de vârstă: 35-39 (25%) și 25-34 (12,5%) ani. Ponderea cea mai mare aparține pacienților cu debutul bolii în perioada aa 1975 - 1985 (58,3%), raportul bărbați/femei=1,8:1, cu afecțiune monolaterală, din zona Centru și Nord, din mediu urban, de ocupație muncitori calificați.
7. Recidivarea procesului specific nu a depins direct de durata tratamentului, dar o durată mai prelungită a generat mai puține recidive (Referință I: tratament anti-TB de 6 luni – 50%, 12 – 25%; Referință II: 7 și 8 luni, câte 33,3%, 10 - 8,33%). Restabilirea AV în urma tratamentului recidivei la un număr mai mare de bolnavi a avut loc în eșantionul de Referință II (22,6%), unde s-a aplicat tratamentul limfotrop în comparație cu Referință I (5,0%) cu tratament convențional.
8. 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 eşantionul TERI (26,2%), urmat de Referință II (12,9%), apoi de Referință I (5,0%), perioada debut - diagnostic 0-3 luni. În eşantionul TERI sunt de peste 2 ori mai mulți bolnavi cu AV=Norma decât în eşantionul de Referință I, proporție ce se menține printre bolnavii cu perioada de la debut/diagnostic 0 - 4 ani.

9. AV înregistrată la diferite etape pe tot parcursul monitorizării este statistic semnificativă (în unele cazuri dublu și chiar triplu) în eşantionul de studiu comparativ cu eşantionul de referință I și semnificativ mai mare în eşantionul de Referință II comparativ cu referință I, demonstrând astfel supremația administrării limfotrope a PAT în tratamentul TBO. AVODmedia până/după tratament în eşantionul de studiu/TERI = 0,45/1,2, AVOSmedia = 0,38/1,07 ($p < 0,005$); eşantion de Referință I – AVODmedia = 0,58/0,82, AVOSmedia = 0,40/0,55 ($p > 0,005$); eşantion de Referință II – AVODmedia = 0,34/0,58, AVOSmedia = 0,39/0,78 cu veridicitate pentru OS ($p < 0,005$).

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, segmentul de vârstă, localizările procesului tuberculos în toate tunicile oculare, cât și prin proveniența bolnavilor din diferite regiuni ale Republicii.

În discuție menționăm că TBO este un proces inflamator agresiv al țesuturilor oculare cu sechele de obicei masive și persistente, cu impact major asupra funcțiilor vizuale [1, 3, 28]. 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 [5, 6, 8, 10, 11, 71, 220]. Rezultatele obținute demonstrează că simptomele bolii sunt similare la bolnavii din toate eșantioanele studiului și sunt lipsite de specificitate netă, ce amână diagnosticarea oportună, menționată de altfel de majoritatea specialiștilor [2, 3, 6, 38]. Examenul oftalmologic al bolnavilor din studiu descoperă mai puține semne patognomonice clasice pentru TBO, descrise în literatură. Structura formelor clinice a suferit schimbări spre creșterea ponderii formelor nongranulomatoase ale polului anterior [9, 13, 14, 15, 82, 159, 183]. Predomină, totuși, afecțiunea TB a polului posterior al globului ocular reflectată în majoritatea surselor de specialitate [6, 8, 243]. 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 antibioticoterapie. Ele la rândul său contribuie la întârzierea diagnosticului și la scăderea eficacității tratamentului [4, 5, 9, 10, 16, 147, 188]. IDR PM rămâne o etapă obligatorie în procesul de diagnosticare a inflamației tuberculoase oculare [1, 21, 26, 144, 169]. Metodele molecular-genetice sunt necesare și salutabile, dar nu o pot înlocui, fiind de preț doar în coroborare [11, 18, 20, 22, 23, 137, 161]. De reținut tendința negativă spre pierderea specificității IDR menționată de specialiști [237]. Existența rezultatului fals pozitiv în 5% cazuri și lipsa certitudinii excluderii etiologiei TB în cazul rezultatului negativ [219, 237, 247]. Proba intracutană cu 5UT a fost executată pacienților din studiu în cazul în care nu s-a obținut răspuns la proba de provocare IDR, dar celelalte criterii erau consistente pentru TBO. Sunt specialiști care promovează doza de până la 50 UT în cadrul tuberculinodiagnosticării, cât și oponenti ale dozelor mari [237, 243, 247]. Procesul de diagnosticare rămâne unul complex și laborios, necesită o analiză a oricărui semn de intoxicație cronică, focar specific extraocular,

anamneză suspectă. Se bazează pe răspunsul inflamației intraoculare la provocarea cu PPD și răspunsul pozitiv la test-terapie [85, 142, 144, 219, 204, 229, 237] (Anexa 2).

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%) [88, 219, 224, 234, 244, 248]. 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%), condiții de trai satisfăcătoare, nu aparține păturii social vulnerabile, cu statut de persoană căsătorită. 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 lotul nostru – 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 vizual. 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, retinovasculită, edem macular (36,7%). 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 și se descoperă ocazional. Tabloul clinic este scund-manifest, cu instalare neobservată, cu evoluție intermitentă, ce explică adresarea întârziată și depistarea tardivă, cu dezvoltarea schimbărilor morfologice deseori ireversibile în ochiul afectat și eficiența joasă a tratamentului.

Este insuficientă vigilența în privința etiologiei TB a inflamației oculare pentru un diagnostic și tratament oportun. În jumătate de cazuri bolnavii sunt supravegheați timp îndelungat de oftalmologii rețelei generale cu diagnoze „mască”. Lipsa eficacității tratamentului antibacterian nespecific sau eficacitatea lui pe termen scurt (temporar) este un criteriu de diagnostic în favoarea

inflamației specifice oculare, care trebuie luat în considerare (Anexa 2, 3). Printre patternurile clinice la pacienții din studiu predomină 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, specific pentru TBO, dintre care obligatoriu cea vasculară. Semne de inflamație a uveiei au fost determinate în 90,56% cazuri (Anexa 1). 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 ale 137 de pacienți cu TBO tratați în șapte centre din Europa pe parcursul a 12 ani. Cel mai frecvent diagnostic oftalmologic a fost uveita (61%). Cele mai frecvente simptome la prezentare au fost vedere încețoșată (77%), pierderea vederii (68%) sau durerea (52%). Aceleași simptome lipsite de specificitate au fost înregistrate și la pacienții din studiul nostru. Vârsta medie în studiul european a fost de 34,7 ani (intervalul 7-81 ani), 51,8% bărbați, 60% născuți în afara Europei. La 111 (87,4%) din 127 pacienți a fost pozitiv testul cutanat la tuberculină. Majoritatea pacienților 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% [38]. 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 segmentele de vârstă: 31–40 (24,2%) și 51–60 ani (24,2%) [235]. În alte studii 40% – uveita TB [242]. 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 [188, 208, 222]. Diagnosticul instalat cu o întârziere de la 2 până la 5 ani. Rata incidenței TBO la copii la sfârșitul secolului al XX-lea, a ieșit pe primul loc printre alte localizări extra pulmonare, reprezentând 37–43% [208]. În studiul nostru au fost 4 (9,3%) bolnavi copii din 43 care la depistarea procesului specific inflamator ocular au fost diagnosticați cu BCG-ită, 3 (7,0%) cu complex tuberculos primar, restul (83,7%) cu intoxicație tuberculoasă. La Ilcova O., 56 (77,8 %) din 72 diagnosticați cu intoxicație tuberculoasă, complex tuberculos primar – 2 (2,8%), tuberculoza ganglionilor limfatici intratoracici – 5 (6,9%), contact familial cu bolnav de tuberculoză la 7 (9,7%) copii [208].

Nuanțe clinice specifice pentru TBO depistate la pacienții din studiu: Congestia conjunctivei la majoritatea pacienților cu tuberculoza polului 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, practic 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 – sun foarte trainice și au aspect dur (Anexa 1). Viciile de refracție, diagnosticate în toate eșantioanele, 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 exacerbări ale procesului specific de la polul posterior al ochiului. Pot apărea și conglomerate de pigment în cazurile acestea. La exacerbări, la hotarul cicatricei apar focare noi, de obicei mai mici ca mărime, alb-gălbui la început și cu apariția 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 (Anexa 1). În cazurile unui proces diseminat focarele sunt multiple, mai mărunte și răspândite pe o suprafață extinsă a coroidii, atât central, cât și periferic. Investigarea vaselor sanguine retiniene descoperă diferit grad de dereglări microcirculatorii la majoritatea pacienților din toate loturile. Edemul retinei caracterizează proces inflamator în desfășurare, activitatea și gradul acestuia. 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. Dereglările de câmp vizual la pacienții cu inflamație tuberculoasă oculară se determină la acei cu localizarea focarului specific la polul posterior. Simțul cromatic afectat a fost la pacienții cu implicarea în procesul inflamator a maculei.

Investigația de bază în procesul de diagnosticare a inflamației tuberculoase oculare este testarea cu tuberculină cu evaluarea reacției locale dermale, generale și de focar din partea ochiului afectat după 72 ore de la efectuare (Anexa 2). Cel mai des s-a obținut IDR PM pozitivă, cu valorile cuprinse între 15 – 20 mm. Proba intracutană cu 5UT a fost executată în cazul în care nu s-a obținut răspuns la proba de provocare IDR, dar celelalte criterii erau consistente pentru TBO.

Investigarea Rentghenologică a cutiei toracice a fost executată obligatoriu tuturor pacienților cu suspexie de TBO (Anexa 2). Factor evolutiv depistat în cadrul patomorfozei –

sechele în pulmoni mai rar (32%). Odată cu fenomenul „întineririi” TBO în Republica Moldova, altă fațetă a patomorfozei, la copii sechele pulmonare practic nu se găsesc.

Analizele paraclinice clasice efectuate nu demonstrează schimbări specifice, caracteristice TBO. De aceea este foarte important să se analizeze în coroborare, identificând cu atenție semne de intoxicație cronică (Anexa 2, Anexa 3). Prin determinarea indicilor de intoxicare Kallf-Kalif, a imunoreactivității leucocitare, de adaptare a imunoreactivității s-a evidențiat dezechilibru în raportul elementelor leucogramei și devieri spre micșorare a capacității de adaptare și imunoreactivității leucocitare, caracteristice stărilor de intoxicație cronică. După tratament limfotrop, toate elementele leucocitare au arătat o tendință pronunțată spre parametri normali, iar leucocitele nesegmentate ($3,19 \pm 0,52 / 0,87 \pm 0,22, t_{4,9}$) și limfocitele ($29 \pm 1,6 / 34,8 \pm 2,01, t_{2,3}$) au înregistrat schimbări statistic veridice. În eșantionul fără terapia limfotropă s-a înregistrat o tendință nesemnificativă spre normalizare la majoritatea elementelor leucogramei. În cazul numărului total al leucocitelor, devierea de la normă s-a accentuat ($6,18 \Rightarrow 7,08, N=6,0$).

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 [140,141]. 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 [38]. Cu cât tratamentul este mai efectiv, cu atât mai puține sechele postinflamatorii și mai ridicată AV. În publicațiile răsăritene cura de bază este analogică celei recomandate de OMS, dar durata se extinde de la 9 până la 12 luni, cu 2-3 cure de chimioterapie locală (Izoniazidă 3 %, 0,3–0,5ml, fluorochinolone subconjunctival, parabolbar sau prin electroforeză, № 30–40). Urmează apoi etapa sanatorială cu tratament anti-TB și tratament profilactic 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) [234, 235]. Putem observa că doza PAT per cură și durata ei este mult mai mare, decât cea recomandată de OMS, ce implicit înseamnă și reacții adverse mai accentuate, dar nu am găsit publicații ce ar reflecta acest aspect.

La pacienții din studiul nostru înregistrarea regresiei semnelor inflamatorii oculare în eșantionul TERI a fost deja în a doua săptămână a aplicării metodei limfotrope patogenetic argumentată, iar resorbție pronunțată la finele săptămânii trei (mean = 17,83 zile). În eșantionul

de referință I respectiv săptămâna a patra –a cincea și a șaptea –a opta (mean = 37,33 zile). În eșantionul de referință II săptămâna a treia – a patra (mean = 26,5 zile). S-a depistat că pacienții care au avut în componența tratamentului complex antituberculos administrarea endolimfatică a unuia din preparate au tolerat mai bine întregul tratament cu mai puține reacții adverse.

Lipsa reacției de focar din partea ochiului afectat de proces specific la executarea IDR la sfârșitul tratamentului și dispariția semnelor inflamatorii în ochi sunt folosite drept criterii de proces tuberculos ocular tratat, tratament încheiat la pacienții din R. Moldova. Specialiștii răsăriteni folosesc aceleași criterii de finalizare a tratamentului, dar noțiunea de pacient TBO vindecat. Iar în aprecierea succesului tratamentului noțiunea de vindecare clinică, în multe cazuri specificându-se că nu s-a luat în considerare evoluția AV [219, 234, 235]. În studii europene, criteriile succesului sunt evoluția pozitivă clinică și oricare îmbunătățire a AV, durata tratamentului rar depășește cea recomandată de OMS. 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 [38, 43, 136]. În publicații din India rata tratamentului eficient 73,7% considerând orice ameliorare a inflamației, fără aprecierea AV [133]. În toate publicațiile de specialitate se atenționează că doar tratamentul anti-TB standardizat este insuficient în localizarea oculară [9, 19, 31, 38, 54, 67, 127, 132, 136, 219, 235]. 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.

Cei mai mulți bolnavi din studiul nostru, care în urma tratamentului au atins AV=Norma datorită resorbției complete ale semnelor inflamatorii intraoculare, sunt bolnavii diagnosticați cu sclero-uveita tuberculoasă (100%), sclero-kerato-uveită (100%) kerato-uveită tuberculoasă (88,9%), keratita (87,5%), uveită (81,5%) și corioretinită tuberculoasă, (62,5%) din eșantionul de studiu/TERI. Din eșantion de referință II sclero-uveita și keratita (100%), kerato-uveită (60%), corioretinită (42,9%). Urmează în descreștere în eșantion de referință I localizările sclero-uveita (100%), sclero-kerato-uveită (80%), fără creștere față de AV inițială, uveită (40,0%), corioretinită (29,2%), kerato-uveita (18,2%), keratita (11,1%). Supremația pe categoria AV=Norma la ambii ochi aparține bolnavilor din eșantionul TERI, la care aceasta normalizare s-a obținut în toate diagnozele/localizările procesului TB ocular. Cel mai bine răspund la tratament în cazul folosirii metodei limfotrope localizările: sclero-uveita tuberculoasă, sclero-kerato-uveită, kerato-uveită, keratita, uveită și corioretinită TB. Primează totuși localizările anterioare, care la specialiștii în TBO răsăriteni produc dificultăți [234, 235]. Nefolosirea metodei limfotrope scade considerabil șansa restabilirii AV indiferent de diagnoză/localizare.

Criteriul pentru o evaluare pozitivă a tratamentului la Ustinova E. este eliminarea completă a semnelor clinice obiective de inflamație (precipitate, exsudat etc.) fără cerințe specifice pentru gradul de îmbunătățire a funcțiilor vizuale. Eficacitatea tratamentului pacienților cu TBO la sfârșitul tratamentului sanatorial de 2 luni, care a urmat după etapa de staționar, caz nou în 2005 – 89%, în 2007 – 68%, în 2008 – 93% din cazuri, recidive respectiv 46%, 57%, 72% [235]. Creșterea eficienței autorii o atribuie schemei cu includerea fluorchinolonelor în cura de bază și cele locale. Eficacitatea tratamentului pacienților cu corioretinită tuberculoasă este semnificativ mai mare decât cu uveită anterioară, concluzie repetată de autori în mai multe publicații. Uveita anterioară TB este considerată forma nozologică mai severă a infecției tuberculoase, care recidivează cel mai des [219, 234, 235]. Acest fapt s-a determinat și în studiul nostru – 43,8% din totalul formelor clinice care au recidivat. Eficacitatea tratamentului pe termen lung (1–3 ani, 2013) a fost stabilită în 85% TBO, caz nou și 83% recidivă, fără aprecierea AV [235]. La aceiași autori în publicații mai timpurii (2010) se aduc alte cifre: TBO, caz nou – 74%, recidivă – 57,7%. Eficacitatea tratamentului fiind mai mare în corioretinită, decât în uveită – 74% vs. 68%. Rezultatul tratamentului recidivelor a fost mai mare în subgrupul pacienților fără tratament prealabil în dispensare 80% vs. 69%, ce se explică de autori prin rezistența crescută la PAT a MBT la acei pacienți cu tratament insuficient de intensiv din etapa anterioară [234]. În comparație, eficacitatea tratamentului anti-TB la pacienții cu inflamația polului anterior din studiul nostru, care au beneficiat de metoda limfotropă, este mai înaltă 87,5% – 100%, chiar dacă aici au fost incluși doar acei pacienți care au atins valori AV=Norma. Pacienții cu rezultate bune în sistarea inflamației intraoculare dar cu AV cu valori ușor mai mici ca Norma nu au intrat în procentul dat. Așa dar, terapia limfotropă a permis obținerea unor rezultate superioare în localizările anterioare ale globului ocular în TBO caz nou și recidive, tradițional considerate cu cel mai slab răspuns la tratament. 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.

Tuberculoza oculară este caracterizată printr-o evoluție cronică, intermitentă și, de regulă, cu consecințe severe și pierderea persistentă a vederii. Chiar și sistarea finală a procesului inflamator la pacienți este adesea însoțită de o scădere a acuității vizuale. Recuperarea clinică și păstrarea funcțiilor oculare nu sunt întotdeauna permanente. O persoană rămâne adesea cu handicap vizual chiar și atunci când inflamația este complet eliminată [29, 38, 127, 204, 219, 229, 237]. Sunt caracteristice exacerbări ale procesului inflamator. La bolnavii din studiu au fost înregistrate cele mai puține agravări în eșantionul TERI (18,5%). În eșantionul de referință I un număr mai mare statistic semnificativ (70,0%). În eșantionul de referință II sunt cei mai mulți bolnavi (83,9%) cu cel mai mare număr de agravări. Creșterea numărului epizoadelor de recăderi

la un bolnav scade șansele restabilirii complete a AV în urma tratamentului. Normalizarea AV la un număr mai mare de bolnavi după tratamentul agravării a avut loc în descreștere: în eșantionul TERI, eșantionul de referință II, eșantionul de referință I. Aplicarea terapiei limfotrope la bolnavii cu un număr mare de agravări din eșantionul de referință II a contribuit la normalizarea AV după o perioadă de timp cu restanțe a funcțiilor vizuale, la sistarea agravărilor și stabilizarea procesului specific. Per total au fost diagnosticați cu recidiva procesului specific 16 bolnavi (11,8%), în comparație cu 18-19% din literatură, pe o perioadă de monitorizare de la 2 la 5 ani [235]. La bolnavii din eșantionul de referință II au fost luate în considerare toate recidivele înregistrate până la aplicarea terapiei endolimfatice. Recidive nu s-au înregistrat în eșantionul TERI. Cel mai des au recidivat kerato-uveitele – 53,3% și uveitele TB – 11,9%, urmate de sclero-kerato-uveite – 11,1%, în majoritatea sa cu afecțiune monolaterală. Lipsa recidivelor în eșantionul TERI și micșorarea lor drastică în eșantionul de referință II după aplicarea metodei limfotrope se datorează acțiunii sale de optimizare a stării funcționale a regiunii limfatice oculare și eliminării eficiente a agentului patogen din țesuturi. Ponderea cea mai mare printre bolnavii cu recidive au avut-o acei cu debutul în perioada 1980-1985, legată probabil de calitatea scăzută și insuficiența drogurilor în anii 90. Cel mai des au dezvoltat recidivări bolnavii din următoarele segmente de vârste: 35–39 (25%), 25-29 și 30-34 ani, câte (12,5%), mai tineri decât în studiile răsăritene. “Întinerirea” TBO se consideră aspect epidemiologic negativ. Printre bolnavii cu recidivă au predominat bărbații (raportul b/f – de 1,8/1), din zona Centru și Nord al Republicii, din mediu urban, de ocupație muncitori calificați. Recidivarea procesului specific nu a depins direct de durata tratamentului specific. Tendința de normalizare a AV în urma tratamentului recidivei TBO a fost mai pronunțată în eșantionul de referință II (22,6%), din start cu o evoluție mai gravă a procesului specific, unde s-a aplicat tratamentul limfotrop, în comparație cu eșantionul de referință I (5,0%), unde s-a aplicat tratament convențional. În publicațiile lui Leapin C., Ustinova E. cel mai des au dezvoltat recidivări bolnavii din segmente de vârstă mai înaintată: 51–60 (34,8%) și > 60 ani (26,0%) [235]. Nu am găsit date referitor la dinamica AV separat la bolnavii de TBO copii.

Eficacitatea tratamentului specific cu restabilirea AV este invers proporțională duratei de la debut la diagnosticare. Cu cât perioada respectivă a fost mai mică, cu atât rata de succes mai mare. În eșantionul de studiu/TERI s-a obținut restabilirea AV la un număr mai mare de bolnavi decât în celelalte. În eșantionul de referință II, unde s-a folosit metoda limfotropă la o anumită etapă al tratamentului specific, acest indice este mai mare decât în eșantionul de referință I, unde metoda limfotropă nu a fost folosită deloc. Ponderea pacienților cu AV Norma este mai mare la bolnavii cu perioada de la debut la diagnostic mai mică. Rata succesului este net superioară, mai stabilă la bolnavii cărora li s-a administrat metoda limfotropă. Numărul maximal de bolnavi cu

rezultate optime s-a înregistrat în eşantionul TERI, urmat de referință II, apoi de eşantionul de referință I, perioada debut-diagnostic 0-3 luni. În eşantionul TERI sunt de peste 2 ori mai mulți bolnavi cu AV în limitele normei decât în eşantionul de referință I. Această proporție se menține printre bolnavii cu perioada de la debut la diagnosticare de la 0-4 ani. Restabilirea AV, ca rezultat optim al tratamentului antituberculos, are loc în rată mai înaltă (**100%**) la bolnavii cu durata de la debut la diagnosticare de până la 12 luni, cărora li s-a aplicat metoda limfotropă. La bolnavii cu aceeași durată de la debut la diagnosticare cu tratament antituberculos convențional rata maximală de succes este **60%**, identică cu cea europeană, chiar dacă pacienții noștri nu au primit terapie hormonală generală, ci doar locală, în colir și p/bulbar o singură dată cu preparat de acțiune prelungită (Kenalog), până la definitivarea diagnosticului. Cu creșterea perioadei de timp trecută de la debut la diagnosticare scade numărul bolnavilor cărora le-a fost restabilită deplin vederea în urma tratamentului specific, legitate observată în toate eşantioanele. În eşantioanele de studiu și de referință II, unde bolnavii au beneficiat de terapia limfotropă numărul bolnavilor cu AV normală finală nu scade sub 50% și este de 2 ori mai mare decât în Referință I – 21,4%. Metoda endolimfatică regională indirectă de administrare a preparatelor antituberculoase folosită la diferite etape de tratament (inițial și pe parcurs, la recăderi) mărește rata de succes. Metoda limfotropă folosită precoce crește șansa de restabilire a acuității vizuale. Valorile medii ale AV la ochii afectați de tuberculoză reflectă aceste rezultate: media AV la OD afectați de TBO până/după tratament în eşantionul de studiu TERI = 0,45/**1,2**, la OS = 0,38/**1,07**; eşantion de referință I – la OD = 0,58/**0,82**, la OS = 0,40/**0,55** ($p < 0,005$); eşantion de referință II – media AV la OD = 0,34/**0,58**, la OS = 0,39/**0,78**. Media AV postratament în eşantioanele de referință I și referință II sunt comparabile, chiar dacă procesul inflamator este mai avansat la momentul încadrării în studiu la pacienții din Referință II. Folosirea metodei endolimfatice regionale indirecte la bolnavii cu tuberculoză oculară activă în cadrul regimurilor standard de chimioterapie antituberculoasă permite oprirea mai rapidă a reacțiilor inflamatorii în țesuturile oculare, restabilirea mai amplă a funcțiilor vizuale, stabilizarea procesului tuberculos în întregime. Aplicarea TERI optimizează evoluția procesului inflamator și eficientizează tratamentul. Monitorizarea bolnavilor pe parcursul studiului demonstrează AV mai înaltă pe termen lung la un număr mai mare de pacienți, cărora li s-a folosit metoda limfotropă.

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 patognomonice 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 a permis optimizarea rezultatelor, exprimată prin: sistarea în termen mai mic statistic veridic a reacțiilor inflamatorii în țesuturile oculare (media=17,83 zile), diminuarea 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 TBO.
4. În toate formele clinice TBO administrarea terapiei limfotrope a demonstrat o eficacitate statistic semnificativă în eșantion TERI, în cazul uveitelor cu diferență statistic veridică, urmat de eșantion de referință II, comparativ cu eșantion de referință I, în care au atins AV=Norma doar două forme clinice: corioretinita, sclero-kerato-uveită. Aplicarea terapiei limfotrope pacienților cu recidivă din eșantionul de referință II a asigurat sistarea recidivelor ulterioare și AV mai bună la un număr mai mare de pacienți (AV=norma OD/OS câte 58,1%) comparativ cu pacienții, caz nou din eșantionul 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 eșantioanele care inițiază tratamentul până la 12 luni de la debutul bolii până la diagnostic și este superioară în eșantion TERI: 46,2% AV=Norma la ambii ochi, numărul mic de progresări (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. ABDISAMADOV, A. Ocular tuberculosis epidemiology, clinic features and diagnosis: A brief review. In: *Br J Ophthalmol*, 2020; 21:374-82. PMID: 32745954
2. AGARWAL, A., AGGARWAL, R. OCT angiography features of paradoxical worsening in tubercular multifocal serpiginoid choroiditis. In: *Ocul Immunol Inflamm*, 2016, 24: 621-30
3. AGRAWAL, R. et al. Global variations and challenges with tubercular uveitis in the collaborative ocular tuberculosis study. In: *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(10):4162. doi:10.1167/iovs.18-24102.
4. AGRAWAL, R. et al. Peripheral retinal vasculitis: analysis of 110 consecutive cases and a contemporary reappraisal of tubercular etiology. In: *Retina*, 2017; 37(1):112-117.
5. AGRAWAL, R. et al. Predictive factors for treatment failure in patients with presumed ocular tuberculosis in an area of low endemic prevalence. In: *Br J Ophthalmol*, 2016; 100:348–55.
6. AGRAWAL, R. et al. The Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS)-1: a multinational description of the spectrum of choroidal involvement in 245 patients with tubercular uveitis. In: *Ocul Immunol Inflamm*, 2018, (00):1–11
7. AGRAWAL, R. et al. The role of anti-tubercular therapy in patients with presumed ocular tuberculosis. In: *Ocul Immunol Inflamm*. 2015;23(1):40-46.
8. AGRAWAL, R. et al. Collaborative Ocular Tuberculosis Study Consensus Group Collaborators, Collaborative Ocular Tuberculosis Study Consensus Guidelines on the Management of Tubercular Uveitis-Report 1: Guidelines for Initiating Antitubercular Therapy in Tubercular Choroiditis. In: *Ophthalmology*, 2021 Feb;128(2):266-76.
9. AGRAWAL, R., GUNASEKERAN, DV., ROBERT, G. Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS)–1 Study Group. Clinical Features and Outcomes of Patients With Tubercular Uveitis Treated With Antitubercular Therapy in the Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS)-1. In: *JAMA Ophthalmol*, 2017 Dec 1;135(12):1318-1327.
10. ALARAJ, A. Solitary presumed choroidal tuberculomas masquerading as choroidal tumors. In: *Saudi Med J*, 2013. Jan;34(1):P.86-90.
11. ALBERT, DM., RAVEN, ML. Ocular Tuberculosis. In: *Microbiol. Spectr.*, 2016:4.
12. ALEXANDER, J., BECKER, F. Evidence for nontraditional lymphatics in the choroid. In: *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2015. 56. (2). ID 1328.

13. ALLI, HD. et al. Tubercular uveitis in uveitis cases in a high TB and HIV setting: a prospective cohort study. In: *Transl Vis Sci Technol.* 2022;11(1):9.
14. ALLI, HD. et al. Global prevalence and clinical outcomes of tubercular uveitis: a systematic review and meta-analysis. In: *Surv Ophthalmol.* 2022 May-Jun;67(3):770-792. doi: 10.1016/j.survophthal.2021.10.001. *Epub* 2021 Oct 7.
15. AL-SHAKARCHI, F. Mode of presentations and management of presumed tuberculous uveitis at a referral center. In: *Iraqi Postgrad Med J.*, 2015; 14(1):91–95.
16. AL-SHAKARCHI, FI. Pattern of uveitis at a referral centre in Iraq. In: *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2014;21:291-295.
17. ALVAREZ, GG. et al. Ocular tuberculosis: diagnostic and treatment challenges. In: *Int J Infect Dis.* 2009;13:432-435.
18. AMARA, A., BEN, SE. Observational study of QuantiFERON® management for ocular tuberculosis diagnosis: Analysis of 244 consecutive tests. In: *Rev Med Interne.* 2021 Mar;42(3):162-169.
19. ANG, M. Controversies in ocular tuberculosis. In: *Br J Ophthalmol*, 2017;101:6-9.
20. ANG, M. et al. Cost-effectiveness of alternative strategies for interferon- γ release assays and tuberculin skin test in tuberculous uveitis. In: *Br J Ophthalmol*, 2015;0:1–6.
21. ANG, M. et al. Diagnosis of Ocular Tuberculosis. In: *Ocul Immun Inflam*, 2018;26(2):208-216.
22. ANG, M. et al. Interferon γ release assay for the diagnosis of uveitis associated with tuberculosis: a Bayesian evaluation in the absence of a gold standard. In: *Br J Ophthalmol*, 2013;97:1062-1067.
23. ANG, M. et al. Prospective head-to-head study comparing 2 commercial interferon gamma release assays for the diagnosis of tuberculous uveitis. In: *Am J Ophthalmol*, 2014;157:1306–14.
24. ANIBARRO, L. et al. Early treatment of tuberculous uveitis improves visual outcome: a 10-year cohort study. In: *Infection*, 2018; 46(4):549–54.
25. ANTIPA, V. et al. Evaluarea intoxicației endogene a bolnavilor de boli pulmonare nespecifice. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei*, 2019, 63(3), pp. 217-219.
26. BABU, K. Role of Mantoux test and treatment with antitubercular therapy in a South Indian patient population of presumed intraocular tuberculosis. In: *Occul. Immun. Inflam.*, 2009.17(5): 307-311.

27. BABU, K. et al. Review of results of QuantiFERON TB Gold Test in presumed ocular tuberculosis in a South Indian patient population. In: *Ocul Immun Inflamm.* 2016;24(5):1-20.
28. BASU, S. et al. Degree, duration, and causes of visual impairment in eyes affected with ocular tuberculosis. In: *J Ophthalmic Inflamm Infect.*, 2014;4:3.
29. BASU, S. et al. Progressive ocular inflammation following anti-tubercular therapy for presumed ocular tuberculosis in a high-endemic setting. In: *Eye (Lond)*. 2013;27:657-662.
30. BASU, S., ELKINGTON, P., RAO, NA. Pathogenesis of ocular tuberculosis: New observations and future directions. In: *Eye (Lond)*. 2015;21: 576-582.
31. BENEDIKT, O. Der Darsfellung des Kammerwasser abflusses normalen und glaukomkranker menschllicher Augen durch Füllung der Vordernuner mit Fluorescein. In: *Albr.v.Graef Arch Klin. Exp.Ophthalmol.*, 1976, 199, 1, 45-67.
32. BENEDIKT, O. Zur frage der intraocularen lymphabahnen. In: *Klin. Mbl. Augenheilk.* 1977, 170, pp. 10-19.
33. BENEDIKT, O. Zur Wirkungsweise der Trebekulektomie. In: *Klin.Mbl.Augenheilk.*, 1975, 167, pp. 679-685.
34. BILL, A. Physiology of the choroidal vascular bed. In: *Int. Ophthalm.*, 1983, pp. 101-107.
35. BILL, A. The aqueous humor drainage mechanism in cynomolgus monkey (*Macaca irus*) with evidence for unconventional routes. In: *Invest. Ophthalmol.*, 1965, № 4.p p. 911–919.
36. BILL, A., PHILLIPS, C. Uveoscleral drainage of aqueous humor in human eyes. In: *Exp. Eye Res.* 1971, vol. 12. № 3. pp. 275–281.
37. BIRKE, K. et al. Expression of Podoplanin and Other Lymphatic Markers in the Human Anterior Eye Segment. In: *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010, vol. 51, № 1. pp. 344-354.
38. BOOKER, A., FLICK, H., VELIXAR, E. et al. Believe it when you see it; Ocular Tuberculosis requires prompt recognition and management. The European Experience. In: *J.O.Epid.*, 2015. Disponibil: <http://mc.manuscriptcentral.com/nope>.
39. BRADBURY, M.W.B., COLE, D.F. The role of the lymphatic system in drainage of cerebrospinal fluid and aqueous humour. In: *J. Physiol. (Gr. Brit.)*. 1980, 299, pp. 353-365.
40. CASLEY-SMITH, J.R. et al. The prelymphatic pathways of the brain as revealed by cervical lymphatic obstruction and the passage of particles. In: *Brit.J.Ex.Pat.*, 1976, 57, 2, pp. 175-188.
41. CHAN, R. Ocular toxicity of ethambutol. In: *Hong Kong. Med J.*, 2006 12(1): pp.56-60.

42. CHEN, L. et al. Novel expression and characterization of lymphatic vessel endothelial hyaluronate receptor 1(LYVE-1) by conjunctival cells. In: *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005. 46. (12). ID 4536.
43. 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.
44. CIMINO, L. et al. Tuberculous uveitis, a resurgent and underdiagnosed disease. In: *Int Ophthalmol.*, 2009;29(2):67-74.
45. DALVIN, LA., SMITH, WM. Orbital and external ocular manifestations of Mycobacterium tuberculosis: A review of the literature. In: *J Clin Tuberc Other Myc Dis.* 2015 Nov 27;4:50-57.
46. DAMATO, EM. et al. A retrospective cohort study of patients treated with anti-tuberculous therapy for presumed ocular tuberculosis. In: *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2017;7:23.
47. DJUGOSTRAN, V et al. Tehnologiile limfologiei curative în maladiile pulmonare la etapa actuală. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2006, nr. 2(6), pp. 101-104. ISSN 1857-0011.
48. DJUGOSTRAN, V. et al. Eficacitatea curativă a stimulării transportului interstițial-umoral cu preparatele osmotice reosorbilact și sorbilact în tuberculoza pulmonară. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2007, nr. 3(12), pp. 78-82. ISSN 1857-0011.
49. DJUGOSTRAN, V. et al. Eficiența asocierii metodelor limfologice la schemele dots de tratament a bolnavilor de tuberculoză pulmonară. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2011 32(4), pp. 160-164.
50. DUKE-ELDER, S. The blood vessels and nerves of the Eye. The blood vessels of the Eye System. In: *Ophthalm, London*, 1961, 11, pp. 339-381.
51. DUTTA, MP. et al. Enigma of serpiginous choroiditis. In: *Indian J Ophthalmol.*, 2019 Mar; 67(3):325-333.
52. ERRERA, MH. et al. Eales' disease. In: *J Fr Ophtalmol.*, 2016 May;39(5):474-82.
53. FONOLLOSA, A. et al Dexamethasone intravitreal implants in the management of tubercular multifocal serpiginoid choroiditis. In: *J Ophthalmic Inflamm Infect*, 2016; 6(1):31.
54. FĚLDI M., Csanda E., Simon N. Lymphagenie pathways in the wall of cerebral blood vessel. In: *Angiologic.* 1968, vol. 5. pp. 70-74.

55. FĚLDI, M. et al. Anatomical, histological and experimental data on fluid circulation of the eye. In: *Acta anat.* 53, 1963, pp. 335-345.
56. FĚLDI, M. The brain and the lymphatic system revisited. In: *Lymphology*, 1999, vol. 32, № 2. pp.40-44.
57. GAN, WL., JONES, NP. Serpiginous-like choroiditis as a marker for tuberculosis in a non-endemic area. In: *Br J Ophthalmol.*, 2013;97(5):644-647.
58. GHINDA, S. ș.a. Metoda determinării stării reactivității imunologice a organismului. Certificat de inovator nr 398, înregistrat la ICMP și C, 10.11.1996.
59. 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.
60. GONZÁLEZ-LÓPEZ, JJ. et al. Development and validation of a Bayesian network for the differential diagnosis of anterior uveitis. In: *Eye (Lond)*. 2016;30(6):865-872.
61. GROEN-HAKAN, F., VAN LAAR, J. Prevalence of Positive QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test in Uveitis and its Clinical Implications in a Country Nonendemic for Tuberculosis. In: *Am J Ophthalmol.* 2020 Mar;211:151-158.
62. GRÜNTZIG, Y et al. Quantitative Erfassung des Lymphtransportes aus der Orbita des Kaninchens mit radioaktiven Tracern. In: *Klin.Mbl.Augenheilk.*, 1977. Vol. 170, pp. 713-717.
63. GRUNTZIG, Y. Anatomie und Pathologie des Konjunktivalen Lymphgefässsystem. In: *Fortseher. Ophthalmol.*, 1986, vol. 83. pp. 25-30.
64. GRÜNTZIG, Y. Des Lymphgefäss system des Auges, Stuttgart., 1982. 567 p.
65. GRÜNTZIG, Y. et al. Die Lymphdrainage von Cornea, Limbus und Konjunktivä. In: *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 1987, vol. 190, No 6. pp. 491-495.
66. GRÜNTZIG, Y., Schicha, N.M. Studien des Lymphdrainage des Auges Abfluss Lymphphlichtiges radioactiver Tracer (99m Tc Mikrokolloid nach intravitrealer Injection). In: *Klin. Mbl. Augenheilk.* 1978, vol. 172. No 1. pp. 87-94
67. GUILLERMO, FS. et al. Unilateral Pigmented Paravenous Retinochoroidal Atrophy Associated With Presumed Ocular Tuberculosis. In: *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2017;48:345-349.
68. GUPTA, A. et al. Classification of intraocular tuberculosis. In: *Ocul Immunol Inflamm*, 2015, Apr;23(2):7-13.
69. GUPTA, N. et al. Evidence of a new uveolymphatic outflow pathway in human and sheep: implications for aqueous humor drainage and glaucoma. In: *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2008, vol. 49. E-Abstract 2879.

70. GUPTA, V et al. Clinics of ocular tuberculosis. In: *Ocul Immunol Inflamm*, 2015;23:14-24.
71. GUPTA, V. Tuberculosis — a potential intraocular masquerade. In: *Surv Ophthalmol*, 2002 Sep-Oct;47(5):399-426.
72. HAMADE, IH., TABBARA, KF. Complications of presumed ocular tuberculosis. In: *Acta Ophthalmol*. 2010;88:905-909.
73. HERWIG, M. et al. Expression of the lymphatic marker podoplanin (D2-40) in human fetal eyes. In: *Exp. Eye Res*. 2014. 127. pp. 243–251.
74. HIS, W. Die abfliege den Kammerwasser nach drainoperationen. In: *Arch.Anat.Phys.Anat.Abt.*, 1880, vol.7, pp.224-231.
75. HONG, BK. et al. The utility of routine tuberculosis screening in county hospital patients with uveitis. In: *Br J Ophthalmol*, 2014;98:1091-1095.
76. HUPP, S.L. et al. Optic nerve sheath decompression. In: *Arch. Ophthalmol.*, 1987, 105, 3, pp.386-389.
77. ILIFF, JJ. et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . In: *Sci Transl Med*. 2012;4(147):147.
78. IMAI, M., OIKAWA, M. On the lymphatic vessels in the stroma of the cornea. In: *Okajimas Fol Anat. Jap*. 1972, 49, p. 13-22.
79. ITO, Y. et al. Induction of amyloid- β (1-42) in the retina and optic nerve head of chronic ocular hypertensive monkeys. In: *Mol Vis*. 2012;18:2647-57.
80. JULIAN K., HAAS A. Intravitreal methotrexate in the management of presumed tuberculous serpiginous-like choroiditis. In: *Retina*, 2013, Oct.33(9) pp. 1943-8.
81. JABS, D.A. et al. Standardization of uveitis nomenclature (SUN) for reporting clinical data. *Am J Ophth*. 2005 Sep;140(3):509-16.
82. KHOCHTALI, S. et al. The spectrum of presumed tubercular uveitis in Tunisia, North Africa. In: *Int Ophthalmol*, 2015 Oct;35(5):663-71.
83. KOINA, M. et al. Evidence for Lymphatics in the Developing and Adult Human Choroid. In: *Invest Ophthalmol VisSci*. 2015;56(2):1310-1327.
84. KOUBAA, M., SMAOUI, F., GARGOURI, S. Ocular tuberculosis : A case series. In: *Rev Med Interne*. 2018 May;39(5):326-331.
85. KRASSAS, N., WELLS, J., BELL, C. Presumed tuberculosis-associated uveitis: rising incidence and widening criteria for diagnosis in a non-endemic area. In: *Am J Ophth* 2018 Jan;32(1):87-92.

86. KROHN, J., BERTELSEN, T. Corrosion casts of the suprachoroidal space and uveoscleral drainage routes in the human eye. In: *Acta. Ophthalm. Scand.* 1997. vol. 75, pp. 32–35.
87. KROHN, J., Bertelsen, T. Light microscopy of uveoscleral drainage routes after gelatine injections into the suprachoroidal space. In: *Acta. Ophthalm. Scand.* 1998. vol. 76, pp. 521–527.
88. LA CAVA, M. et al., Clinical and Epidemiological Study on Tubercular Uveitis in a Tertiary Eye Care Centre in Italy. In: *J Ophthalmol.* 2020;2020:1–7.
89. LASANSHY, A., WALD, F. The extracellular space in the toad retina as defined by the distribution of Ferrocyanide. In: *J. Cell. Biol.*, 1962, 15, pp. 463-479.
90. LATIFF, NL. et al. Tuberculous corneal ulcer with hypopyon: A case report. In: *Indian Journal of Ophthalmology*, 2020 68 (5): 922-924.
91. LEBER, T. *Graefes Arch. Ophthalm.* 1895, v. 41, 295 p.
92. LEE, C. et al. Ocular Tuberculosis - A Clinical Conundrum. In: *Ocul Immunol Inflamm.* 2016;24:237-242.
93. LEE, JK. et al. Comparison of QuantiFERON-TB Gold Plus and QuantiFERON-TB Gold In-Tube tests for patients with active and latent tuberculosis: A prospective cohort study. In: *J Infect Chemother.* 2021 Dec;27(12):1694-1699.
94. LORENÇ, V. et al. Indirect supportive evidence for diagnosis of tuberculosis uveitis: from the tuberculin skin test to the interferon gamma release assays. In: *Acta Ophthalm.* 2013;91:99-107.
95. LOU, SM. et al. Diagnosis and treatment for ocular tuberculosis among uveitis specialists: the international perspective. In: *Ocul Immunol Inflamm.* 2015;23(1):32-39.
96. LOU, SM. et al. Lack of consensus in the diagnosis and treatment for ocular tuberculosis among uveitis specialists. In: *Ocul Immunol Inflamm.* 2014 Jul14;1–7.
97. MALALIS, JF., GOLDSTEIN, DA. Advances in tuberculosis-associated uveitis. In: *Int Ophthalmol Clin.*, 2015;55(2):37-46.
98. MANOUSARIDIS, K. et al. Clinical presentation, treatment, and outcomes in presumed intraocular tuberculosis: experience from Newcastle upon Tyne, UK. In: *Eye (Lond)*, 2013;27:480- 487.
99. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. *Ordinul Nr. 180 din 10 august 2001.* Cu privire la implementarea programului național de control al tuberculozei în Republica Moldova pentru anii 2001-2005, Chișinău 2001, pp. 65-66.
100. MORIMURA, Y. et al. Tuberculin skin testing in uveitis patients and treatment of presumed intraocular tuberculosis in Japan. In: *Ophthalmology* 2002 May;109(5):851-7.

101. NAKAGAWA, Y., CERVOS-NAVARRO, J. Tracer Study on a Paracellular Route in Experimental Hydrocephalus. In: *Acta Neuropathol.* 1985, 65, 3-4, pp. 247-254.
102. NAKAO, S. et al. Lack of lymphatics and lymph node-mediated immunity in choroidal neovascularization. In: *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013. 54. (6). ID 3830.
103. NAKAO, S. et al. Lymphatics and lymphangiogenesis in the eye. In: *J. Ophthalmol.* 2012. 2012. ID 783163.
104. NG, KK. et al. Presumed tuberculous uveitis in nonendemic country for tuberculosis: case series from a New Zealand tertiary uveitis clinic. In: *Clin Exp Ophthalmol*, 2017; 45(4):357–65.
105. ÖZDAL, PC., TEKIN, K. Current Approaches in Diagnosis and Treatment of Ocular Tuberculosis: A Case Series and Literature Review. In: *Ret-Vit.*, 2016;24:99-108.
106. OHARA, H. Prevalence of ocular inflammation among patients with active tuberculosis or nontuberculous mycobacterial infections in a tertiary hospital in Japan. In: *Research Square*, 2020, 14 p.
107. PAI, M., RAISON, C. Transforming the diagnosis of tuberculosis: an editorial board member's opinion at the 15th year of Expert Review of Molecular Diagnostics. In: *ExpertRevMolDiagn.*, 2015;15(3):295-298.
108. PANTOJA, A., KIK, SV., DENKINGER, CM. Costs of novel tuberculosis diagnostics—will countries be able to afford it? In: *J Infect Dis.*, 2015;211(suppl 2):S67-S77.
109. PEDERSON, J., TORIS, C. Uveoscleral Outflow: Diffusion or Flow? In: *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1987. vol. 28. pp.1022–1024.
110. PEFKIANAKI, M. et al. Diagnostic and therapeutic challenges. In: *Retina*, 2014;34(6):1247-1252.
111. PHAM-DUY, T. et al. Tonography and fluorophotometry in the clinical study of aqueous humor dynamics. In: *Fortschr. Ophthalmol.* 1989. vol. 86, № 3, pp. 210–213.
112. PLATONOVA, N. et al. Evidence for the interaction of fibroblast growth factor-2 with the lymphatic endothelial cell marker LYVE-1. In: *Blood.* 2013. Vol. 121, № 7. pp. 1229-1237.
113. *Programul național de răspuns la tuberculoză pentru anii 2022-2025.* Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Disponibil: <https://ms.gov.md/comunicare/guvernul-a-aprobat-programul-national-de-raspuns-la-tuberculoza>.
114. PULA, B. et al. Podoplanin expression in cancer-associated fibroblasts correlates with VEGF-C expression in cancer cells of invasive ductal breast carcinoma. In: *Neoplasma.* 2013, vol. 60, № 5. pp. 516-524.

115. RAHMAN, S. et al. Role of interferon gamma 8release assay in the diagnosis and management of Mycobacterium tuberculosis-associated uveitis: a review. In: *BMJ Open Ophthalmol*. 2021 May 12;6(1):e000663.
116. RUPESH, A. et al for the Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS)–1 Study Group Clinical Features and Outcomes of Patients With Tubercular Uveitis Treated With Antitubercular Therapy in the Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS)–1 In: *JAMA Ophthalmol*, 2017.
117. SAMSON, CM. Ocular tuberculosis. In: *MEEI Immunology Service*. 1998. pp. 1-6.
118. SASSALOS, TM., Rao RC. Ocular tuberculosis masquerading as a tumor. In: *Lancet Infect Dis*. 2018 Aug;18(8):924.
119. SCHRÖDL, F. et al. Consensus statement on the immunohistochemical detection of ocular lymphatic vessels. In: *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2014. 55. (10). pp. 6440–6442.
120. SCHRÖDL, F. et al. Lymphatic markers in the adult human choroid. In: *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2015. 56. (12). pp. 7406–7416.
121. SHAH, JS. et al. Tubercular uveitis with ocular manifestation as the first presentation of tuberculosis: a case series. In: *J Clin Diagn Res.*, 2016;10(3):NR01-NR03.
122. SHAHIDATUL-ADHA, M. et al. Ocular tuberculosis in Hospital Universiti Sains Malaysia – a case series. In: *Annals of Medicine and Surgery*. 2017;24:25–30.
123. SHAKARCHI, FI. Ocular tuberculosis: current perspectives. In: *Clin Ophthalmol*, 2015;9:2223-2227.
124. SHAW, JA. et al. Utility of routine chest radiography in ocular tuberculosis and sarcoidosis. In: *Int J Tub Lung Dis* 22(11):1374–1377Q 2018
125. SHILDS, J. Hich points in the history of lymphology. In: *Lymphology*. 2001, (2): 51–68.
126. SHIRLEY, K. et al. Presumed ocular tuberculosis in the United Kingdom: a British ophthalmological surveillance unit (BOSU) study. In: *Eye*. 2020;34(10):1835–1841.
127. SIANTAR, RG. et al. Paradoxical worsening of tuberculous chorioretinitis in a Chinese gentleman. In: *J Ophthalmic Inflamm Infect*, 2015; 5:21.
128. SMITH, P. et al. Unconventional aqueous humor outflow of microspheres perfused into the equine eye. In: *Am. J. Vet. Res*. 1986. vol. 47. № 11. pp. 2445–2453.
129. SPRATT, A. et al. Chronic anterior uveitis following bacille Calmette-Guérin vaccination: molecular mimicry in action? In: *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2008;45(4):252-253.
130. SUDHA, K. et al. Paradoxical reactions in ocular tuberculosis. In: *Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection*, 2019 9:19.

131. SUGITA, S. et al. Use of a comprehensive polymerase chain reaction system for diagnosis of ocular infectious diseases. In: *Ophthalmology*. 2013;120(9):1761-1768.
132. SUMA, E. et al. Clinical Profile and Treatment Response of Patients with Ocular Inflammation due to Presumed Ocular Tuberculosis: A Retrospective Study. In: *Turkish Journal of Ophthalmology* 2019;49:188-193
133. TAKKAR, B. et al. Patterns of uveitis in children at the apex institute for eye care in India: analysis and review of literature. In: *Int Ophthalmol.*, 2018 Oct;38(5):2061-2068.
134. TEIXEIRA-LOPES, F. et al. Ocular tuberculosis – A closer look to an increasing reality. In: *Pulmonology*. 2018;24(5):289–293.
135. THOMAS, V. Aqueous humor dynamics in exfoliation syndrome. In: *Arch. Ophthalmol.* 2008, vol. 126. № 7. pp. 914–920.
136. TOMKINS-NETZER, O., LEONG, B. ZHANG, X. Effect of Antituberculous Therapy on Uveitis Associated With Latent Tuberculosis. Sydney-London Latent Ocular TB Study Group. In: *Am J Ophthalmol.* 2018 Jun;190:164-170.
137. TRAD, S., BODAGHI, B., SAADOUN, D. Update on Immunological Test (Quantiferon-TB Gold) Contribution in the Management of Tuberculosis-Related Ocular Inflammation. In: *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;26(8):1192-1199.
138. Tratatamentul tuberculozei. Ghid, ediția 4. *WHO/HTM/TB/2009.420*, p.27. ISBN 978 92 4 154783.
139. TSIROUKI, T. et al. A Focus on the Epidemiology of Uveitis. In: *Ocul Immunol Inflamm.* 2018; 26(1):2-16.
140. Tuberculoza la adult. *Protocol clinic național*. PCN-123. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, Chișinău 2015, pp 58-59.
141. Tuberculoza la copil. *Protocol clinic național*. PCN-55. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, Chișinău 2017, p.126.
142. URZUAA, CA. et al. Clinical Features and Prognostic Factors in Presumed Ocular Tuberculosis. In: *Turk J Ophthalmol*, 2019;49:188-193
143. **VELIXAR**, E. Eficacitatea administrării limfotrope a tuberculostaticelor în funcție de localizare a procesului specific în globul ocular. In: *Curierul medical*, Nr. 6, 2004. pp. 19-21. ISSN: 2537-6373.
144. **VELIXAR**, E. Metode de diagnosticare în Tuberculoza oculară. In: *Arta medica*, Nr.6 (9), 2004, pp. 17-19. ISSN: 1810-1852.

145. **VELIXAR**, E., ELAȘCU, N. Recăderile procesului tuberculos ocular in funcție de aplicarea tratamentului limfotrop. In: *Al III-lea congres național de ftiziopneumologie din Republica Moldova*, Chișinău, 2005, pp. 292-293.
146. **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.
147. **VELIXAR**, E. Proces neoplasic sau tuberculoză oculară – provocare diagnostică. Congresul III național de Oncologie. În: *Culegere de articole și teze*. Chișinău, 2010, pp. 106-108.
148. **VELIXAR**, E. Metoda limfotropă – o cale de eficientizare a tratamentului tuberculozei oculare active. In: *Actualități în oftalmologie. Conferința a VIII-a științifico-practică a Oftalmologilor din Republica Moldova cu participare internațională, 23-25 septembrie 2010*. Chișinău, 2010, pp.78-7926.
149. **VELIXAR**, E. Metodă de tratament al tuberculozei oculare. In: *Intellectus*, 2011, nr. 3, pp. 67-71. ISSN 1810-7079.
150. **VELIXAR**, E. ELAȘCU, N. Metoda de tratament al tuberculozei oculare. Brevet de Invenție MD NR.371, Y, Cl. Int. Institutul Ftiziopneumologie “Chiril Draganiuc”. Nr. depozit s 2010 0195. A61K31/727, BOPI nr. 5/2011. Data depozit 2010.11.22. In: *BOPI*. 2011, nr. 6, pp. 17-18.
151. **VELIXAR**, E., IASCHINA, V. Leucograma pacienților cu tuberculoză oculară tratați tradițional per os și limfotrop. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2011, nr. 4(32), p. 169. ISSN 1857-0011
152. **VELIXAR**, E. Method of eye tuberculosis treatment. Материали науково-практичної щорічної 9-ої конференції приуроченої до Дня науки «Сучасні проблеми епідеміології, гігієни та туберкульозу». В: *Збірник матеріалів конференції, випуск 9 17.18 травня 2012 р.* Львів. 2012, pp. 162-164.
153. **VELIXAR**, E. Method of ocular tuberculosis management. In: *VIII Конгресс евро-азиат респираторного общества. Мат-лы Конгресса, 7-11 ноября 2013*. Бишкек, 2013, с. 108.
154. **VELIXAR**, E., LOPATA, I., VASILIEV N. Metode contemporane de investigare morfofuncțională a nervului optic și a retinei în cazurile dificile de diagnosticare. “Actualități în oftalmologie”. In: *Conferința științifico-practică a oftalmologilor din municipiul Chișinău cu participare internațională, 17-18 mai, 2013*. Chișinău, 2013, p.14.

155. **VELIXAR**, E. Tuberculoza oculară – certitudini și perspective. In: *Intellectus*, 2014, nr. 1, pp. 100-104. ISSN 1810-7079.
156. **VELIXAR**, E. Ocular tuberculosis in republic of Moldova. Epidemiologic data. In: *13-lea Congres al Societății Oftalmologilor din jurul Mării Negre*, 29-31 octombrie 2015. Chișinău. 2015. p.52.
157. **VELIXAR**, E. Monitorizarea activă a reacțiilor adverse pentru medicamentele antituberculoase. *Curs de instruire pentru medicii ftiziopneumologi*. Dispoziția MS Nr. 494 -d 26 octombrie 2020 Cu privire la organizarea Cursului de instruire pentru medicii ftiziopneumologi, online.
158. **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.
159. WAKABAYASHI, T. et al. Changing patterns of intraocular inflammatory disease in Japan. In: *Ocul Immunol Inflamm*, 2003;11:277-286.
160. WALKER, N. et al. The tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: recent advances in clinical and pathogenesis research. In: *Curr Opin HIVAIDS*, 2018;13(6):512–521.
161. WHO/Global tuberculosis report 2021. *Geneva:WorldHealthOrganization*; 2021. Disponibil:<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports>.
162. WILLIAM, J. et al. Program-wide review and follow-up of erythema Induratum of Bazin and tuberculosis-associated ocular inflammation management in a TB low-incidence setting: need for improved treatment candidate selection, therapy standardization, and care collaboration In: *BMC Infectious Diseases* (2019)19:97.
163. WOODS, A. The pathogenesis and treatment of ocular tuberculosis. In: *Arch. Ophthalmol.*, 1954. Vol. 52. p.174.
164. XU, H. et al. LYVE-1 - Positive Macrophages Are Present in Normal Murine Eyes. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007; 48(5):2162.
165. YAKIN, M., Kesav, N. The Association between QuantiFERON-TB Gold Test and Clinical Manifestations of Uveitis in the United States. In: *Am J Ophthalmol* 2021 Oct;230:181-187.
166. YÜCEL, Y. et al. Identification of lymphatics in the ciliary body of the human eye: a novel uveolymphatic outflow pathway. In: *Exp Eye Res*. 2009; 89 pp. 810–819.

167. YÜCEL, Y., GUPTA, N. Lymphatic drainage from the eye: a new target for therapy. In: *Prog. Brain Res.* 2015; 220:185–198.
168. АВДЕЕВА, О.Н. Особенности патоморфоза туберкулезного поражения органа зрения на современном этапе. В: *Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области*, 2015, Т. 2. № 4. с. 3–5.
169. БАТАЕВ, В. М. Значение туберкулиновых проб в системе диагностики туберкулёза глаз: *автореф. дис. канд. мед.наук*: 14.01.07. Л., 1991. 24 с.
170. БГАТОВА, Н.П. и др. Лимфатическая система глаза: *обзор*. В: *Вест. Офтальм.* 2018. 134 (2): 86-90.
171. БГАТОВА, Н.П. и др. Ультраструктурная организация стромальных клеток увеальной меланомы. В: *Бюлл. эксперим. биол. мед.* 2019: 168 (8); 243-249.
172. БГАТОВА, Н.П., ЕРЕМИНА, А.В., ЛЕТЯГИН, А.Ю. Лимфатический регион глаза. 2018. Disponibil: <https://www.niikel.ru>
173. БЕЛКИН, А.Д. К вопросу об участии лимфатической системы в начальных этапах туберкулезного воспаления. *Фундаментальные проблемы лимфологии и клеточной биологии*: В: *X междунар. конф.*, 3-4 октября 2011 года, Новосибирск, 2011. с.54-56.
174. БЕЛЛЕНДИР, Э.Н. Патогенез внелегочных локализаций туберкулёза. *Внелегочной туберкулёз: Рук-во для врачей*. Под ред. проф. А.В.Васильева. *СПб.: ИКФ «Фолиант»*, 2000. с.36-47.
175. БОРОДИН, Ю.И. Лимфатический регион и регионарная лимфодетоксикация. В: *Хирургия. Морфология. Лимфология*. 2004; 1(2): 5-6.
176. БОРОДИН, Ю.И. Морфофункциональные основы эндоэкологической реабилитации. В: *Матер. III Междунар. конгр. «Эндоэкологич. мед.»*. М., 2007. с. 17–19.
177. БОЧАРОВ, В., ВАРНАКОВ, С. Лимфотерапия в раннем послеоперационном периоде при интраокулярной коррекции катаракты. В: *Вест. Оф.* 1999. № 1.1. с. 22-25.
178. БРАТКО, В. И. Лимфотропные и эфферентные технологии в коррекции воспалительного процесса у пациентов с катарактой и ретинопатией на фоне сахарного диабета: *автореф. дис. канд. мед.наук*. Н., 2007 г. 30 с.
179. БРАТКО, В.И. и др. Послеоперационное ведение больных с сопутствующим сахарным диабетом с позиции клинической лимфологии. В: *Бюллетень СО РАМН, №1 (115)*, 2005г. с.124-128.
180. БЫКОВА, Е.В. и др. Применение аутолимфосорбции в комплексном лечении увеита. В: *Вестник ОГУ №12 (173)*/ декабрь 2014. с. 86-88.

181. **ВЕЛИКСАР, Э., ЕЛАШКУ, Н.** Лимфотропная регионарная терапия больных с активным туберкулезом глаз. В: *Endoecological medicine. Therapy, prophylaxis in conditions of the organism ecology crisis. II intern congress. Moscow – Halkidiki, 2002*, p. 152.
182. **ВЕЛИКСАР, Э., ЕЛАШКУ, Н.** Результаты применения лимфотропного введения противотуберкулезных препаратов при туберкулезных кератоувеитах. In: *Materialele Conferinței științifico-practice cu participare internațională „Actualități în ftiziopneumologie. Metode de limfologie clinică și reabilitare endoecologică în pneumologie, fiziologie și terapie generală”*. Chișinău, 2006, pp. 76-77.
183. **ВЕЛИКСАР, Э.Н.** Туберкулез глаз в республике Молдова. В: *Актуальные Проблемы Туберкулёза. Материалы VI межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. Тверь, 10 марта 2017 года*, с. 32-34.
184. **ВЕЛИКСАР, Э.Н.** Онкологическая маска глазного туберкулеза у детей. В: «Актуальные вопросы профилактики, раннего выявления, лечения и реабилитации детей и подростков с различными проявлениями туберкулезной инфекции», *V Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием*, 23–25 марта 2017 года. Казань.
185. **ГАРБУЗ, А. Е.** Клиническая классификация внелегочного туберкулёза. В: *Пробл. туб. и болезней лёгких*. 2005, №5. с.53-57.
186. **ГУСЕВ, А. М.** Лимфатические капилляры и сосуды фиброзной оболочки глазного яблока человека. В: *Архив анат., гистол. и эмбриол., т. II, №6*, Ленинград, 1967.
187. **ГУСЕВ, А. М.** Лимфатические сосуды конъюнктивы человека. В: *Архив анат., гистол. и эмбриол., т.45, №II*, 1963, с.81-87.
188. **ГУСЕВА, М. Р.** Особенности течения увеитов у детей. В: *Российская детская офтальмология*. 2013;(1):22-25.
189. **ДАНИЛОВА, Л. П., ЕГОРОВ, В. В.** Оценка эффективности хирургической детоксикации в лечении воспалительной и сосудистой патологии глаза. В: *Вест. Офтальм.* 1999, № 1, с. 36-37.
190. **ДЖУГОСТРАН, В. Я. и др.** Лимфологические методы лечения в фтизиатрии и пульмонологии. В: *Актуальные проблемы клинической лимфологии: 2-я Всесоюзная конф: Тез. докл. Андижан*, 1991, с. 145-146.
191. **ДЖУГОСТРАН, В. Я., ВЕЛИКСАР, Э. Н.** Эпидемиологические данные по главному туберкулезу в Республике Молдова. В: *Тезисы к Международной конференции по*

- интегрированному подходу к контролю за туберкулезом 26-27 сентября 2016 года в Казахстане, Алматы. Фтизиопульмонология № 2 (28), 2016, с. 26-28. ISSN 2227-1937*
192. ДЖУГОСТРАН, В. Я., АДАСКАЛИЦЭ, И. П. Лейкоцитарные индексы интоксикации при лимфотропной гормонотерапии бронхиальной астмы и ХОБЛ. В: *II Российская конференция с междуна. участием, 11-13 октября 1999г., Москва – Анапа, 1999, с. 95.*
 193. ДРУГОВ, А. В. и др. Результаты лимфотропной региональной терапии ретиналамином в комплексном нейропротекторном лечении пациентов с компенсированной первичной открытоугольной глаукомой. *Пермский мед. журнал, том XXXI № 6. 2014, с. 48-51.*
 194. ЕЛАШКУ, Н. И. Ультразвук в комплексном лечении больных активными формами туберкулеза глаз. В: *Современные вопросы туберкулеза. Вып. 6, Ч. 2-я, К., 1975, с. 25-28.*
 195. ЕЛАШКУ, Н. И. Специфическая местная гиподесенсибилизация в лечении активного туберкулёза органа зрения. В: *Материалы III съезда фтизиатров Узбекистана. Ташкент: «Медицина» УзССР. 1988, с. 161 - 162.*
 196. ЕЛАШКУ, Н. И. и др. Особенности медицинской реабилитации больных осложненными катарактами вследствие туберкулезных увеитов. Патология сосудистой и сетчатой оболочек глаза. В: *Тез. докл. II респ. науч. практ. конф. офтальмологов МССР, ноябрь 1981. Кишинев, 1981, с. 153-154.*
 197. ЕЛАШКУ, Н. И., КОЗИШКУРТ, П. П. Эпидемиологическая характеристика внелегочного туберкулеза в условиях Молдавии. Орг. противотуб. и пульмонол. помощи населения МССР. В: *Тез. докл. I-го съезда фтизиатров и пульмонол. МССР, дек. 1984 г. Кишинев, 1984, с. 10-11.*
 198. ЕЛАШКУ, Н. И., СМОЛЬНИЦКАЯ, Г. И. Фонофорез с туберкулином в лечении активного туберкулеза органа зрения. Актуальные вопр. Патол. Сетчатой и сосудистой оболочек глаза: В: *Тез. докл. 3 респ. Науч.-практ. конф. офтальмологов МССР, дек. 1985 Кишинев, 1985, с. 114-115.*
 199. ЕЛАШКУ, Н. И., Медицинская и социально-трудовая реабилитация у больных туберкулезом глаз. В: *Копия отчета о НИР, ВНТИЦ. 1986, с.30-39.*
 200. 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. В: *Сб. науч. тр. МНИИ профилактик. и клинич. медицины. Кишинев, 1989, с. 46-50.*

201. ЕЛАШКУ, Н. И., ДЖУГОСТРАН, В. Я., Об эффективности регионарной лимфотропной терапии в комплексном лечении больных активными формами туберкулёза органа зрения. Патология оптических сред и зрительно-нервного аппарата глаза: В: *Тез. докл. 4 науч.-практ. конф. офтальм. ССР Молдова, ноябрь 1990.* Кишинев, 1990, с. 216-217.
202. ЕЛАШКУ, Н. И. и др. Амниоцен в комплексном лечении больных активным туберкулезом глаз. В: *Эпидемиология, диагностика, клиника и лечение туберкулеза и неспецифических заболеваний легких: II съезд фтизиатров и пульмонологов ССР Молдова.* Кишинев, 1991, с. 180-182.
203. ЕЛАШКУ, Н. И. и др. Лимфотропная терапия в комплексном лечении больных активными формами туберкулеза органа зрения. В: *Эпидемиология, диагностика, клиника и лечение туберкулеза и неспецифических заболеваний легких: II съезд фтизиатров и пульмонологов ССР Молдова.-* Кишинев, 1991, с. 179-180.
204. ЕЛИСЕЕВА, В. И. Туберкулезные поражения глаз: клиника, диагностика, лечение. В: *Медицинский Журнал*, 2007, № 1. с. 15–17.
205. ЕЛИСЕЕВА, Т. О. и др. Сравнение клинической эффективности различных путей введения трентала при гипоксических состояниях заднего отрезка глаза. В: *Вес. Офт.*, 2000, № 1. с. 33-36.
206. ЗЫКОВ, А. А. и др. Сравнительные показатели обмена белков в сыворотке крови и центральной лимфе в ранние сроки синдрома длительного сдавления. Фундаментальные проблемы лимфологии и клеточной биологии. В: *Материалы XI Междунар. конф., 8-9 октября 2013 г. Новосибирск: Изд. дом "Манускрипт", 2013,* с.137-141.
207. ИВАНОВА, Т. Н. Климатолечение больных туберкулезом глаз. В: *Пробл.туб.*, 1982, №6 с.44-46
208. ИЛЬКОВА, О. П. Совершенствование помощи детям и подросткам с туберкулёзом глаз в Санкт-Петербурге - важная задача городского диспансера. В: *Офтальм. Ведомости, Том VII № 4*, 2014, с.79-82.
209. ИОНОВА, О. Г., ХОККАНЕН В. М., БАТАЕВ В. М. Вторичная увеальная глаукома у больных туберкулезными увеитами. В: *Медицинский вестник Башкортостана.* 2014;9(2):55
210. КАМЕНСКАЯ, О. Способ регионарной лимфотропной лимфостимулирующей метаболической терапии при жировом гепатозе у пациентов с сахарным диабетом. *Патент № 2005131023/14(034778)*, 06.10.2005.

211. КОЛЕСНИКОВ, А. П., КОНЕНКОВ, В. И. Региональная лимфотропная иммунокоррекция. В: *Материалы X Междунар. конф., 3-4 октября 2011 года, Новосибирск*. Новосибирск, 2011, с.165-168.
212. КОНЕНКОВ, В. И. Защитные функции лимфатической системы. В: *Хар.морфол. Вестник лимфологии, № 4, 2009*, с. 15–17.
213. КОНЕНКОВ, В. И. Единство лимфатической, лимфоидной систем и соединительной ткани в поддержании постоянства внутренней среды организма. В: *IV съезд лимфологов России*. 15-17 сентября 2011г. Москва: Проспект, 2011, с.70-71.
214. КОНОВАЛОВА, Н. В. Эпидемиология заболеваемости туберкулезом глаз на Украине. *Вестник клинической офтальмологии*. 2012;(3):4-7.
215. КОРОБЕЙНИКОВ, А. В. и др. Состояние инвасии и межэпителиальных пространств - морфологические маркеры эффективности лечения больных рубцовыми сужениями пищевода. В: *Фундаментальные проблемы лимфологии и клеточной биологии: Междунар. конф., 28-29 октября 2008г. Новосибирск: Манускрипт*, 2008, Т.1. с.194-196.
216. КОРОВЕНКОВ, Р. И. Экспериментальные гистоавторадиографические исследования циркуляции жидкостей в зрительном нерве. В: *Вестник офт. №6, 1978*, с.27-30.
217. ЛЕВИН, Ю. М. Основы общеклинической лимфологии и эндэкологии. М., 2003. 464 с.
218. ЛЕОНОВА, Ю. Б., ЗОНОВА, Е. В. Динамика провоспалительных и противовоспалительных цитокинов на фоне иммуносупрессивной терапии ревматоидного артрита, корреляция с эффективностью лечения. В: *Фундаментальные проблемы лимфологии и клеточной биологии: Междунар. конф., 28-29 октября 2008 г. Новосибирск: Манускрипт*, 2008, Т.1, с. 211-214.
219. ЛЯПИН, С.Л., УСТИНОВА, Е. И. Отдалённые результаты лечения больных туберкулёзом глаз. В: *Офт. Ведомости, Том VI № 2, 2013*. с. 60-66.
220. МАМАТХУЖАЕВА, Г. Н. Патоморфоз туберкулёзных поражений глаз у детей. В: *Журнал Новый день в медицине, 4 (32), 2020* с. 471-473. ISSN: 2181-712x
221. ОСМАНОВА, А. Эндолимфатическая лекарственная терапия посттравматического и послеоперационного эндофтальмитов: *автореферат дисс., кандидата мед. наук*, 2010 г. Disponibil:<https://medical-diss.com/medicina/endolimfaticeskaya-lekarstvennaya-terapiya-posttravmaticheskogo-i-posleoperatsionnogo-endoftalmitov>.

222. ПАНОВА, И. Е. и др. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулезного поражения органа зрения на современном этапе. Disponibil:<https://s.science-education.ru/pdf/2012/4/370>.
223. ПЕТРЕНКО, В. М. Актуальные проблемы современной лимфологии. В: *СПб*, 2008, с. 87.
224. ПУЗЫРЕВА, Л. В. и др. Туберкулез глаз. В: *Вестн. Офтальмол.* 2016, 3, с. 103-106.
225. РАПИС, Е. Г. и др. Лимфодренажные пути глаза и роль даларгина в их функции. В: *Сб. науч. трудов. Проблемы лимфологии*, 1987, Новосибирск, с.57.
226. РАПИС, Е. Г., ЛЕВИН, Ю. М., КУРБАНОВ, Н. Х. *Лимфатическая и дренажная система глаза. Обзор литературы.* Ашхабад, 1990. 38 с.
227. РАПИС, Е. Г., ШУКУРОВ, Х. Ш. О морфологии сетчатки и субхориоидеи при буфтальме в связи с патогенезом глаукомы. В: *Здр. Туркм.*, 1982, №4, с.24-27.
228. РОНКИНА, Т. И. и др. Ультраструктура сосудов радужной оболочки и дренажной зоны склеры при глаукоме. В: *Оф.ж. №1*, 1984, с.43-46.
229. РУССКИХ, О. Е., НИКОЛЕНКО, Н.Ю. Туберкулез глаз: клиника, диагностика, лечение (обзор литературы). В: *The EYE ГЛАЗ*. 2021;23(2):41-45.
230. КАЛЬФ-КАЛИФ, Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его клиническом значении. Сообщение первое. В: *Врачебное дело*, 1941; 1, с. 31-36.
231. САПИН, М. Р. Лимфатическая система как важнейшая часть иммунной системы. В: *Морфология*. 2000, № 3. с. 106–107.
232. СТОЛЯРОВ, Г. М. и др. Увеосклеральный отток внутриглазной жидкости: теоретические аспекты и возможности исследования. В: *Нац. Ж. Глаукома*. 2012;4:70-76.
233. ТАРАСОВА, Л. Н. и др. Экспериментальное обоснование использования эндолимфатической терапии постраневой внутриглазной гнойной инфекции. В: *Офтальмохирургия*, 1993, № 1. с. 70-75.
234. УСТИНОВА Е. И., ЛЯПИН С. Л., Рецидивы туберкулёза глаз: способ лечения, результаты. В: *Офтальм. Ведомости*. 2010, № 4 с. 79-84.
235. УСТИНОВА, Е. И., ЛЯПИН, С. Л. Сравнительная оценка эффективности химиотерапии туберкулёзных увеитов различной локализации. В: *Офтальм. Ведом.* 2012, № 1 с. 64-66.

236. УСТИНОВА, Е.И. О причинах снижения показателя заболеваемости туберкулёзом глаз в России за последние годы. В: *Офтальм. Ведомости*. 2013, №1 с. 66-72.
237. УСТИНОВА, Е.И. Туберкулёз глаз и сходные с ним заболевания. *Руководство для врачей* СПб:2011: «Левша. Санкт-Петербург» 2011, 419 с.
238. УСТИНОВА, Е.И., АЛЕКСАНДРОВ, Р.Г. Критерии клинического излечения туберкулеза глаз. В: *Проблемы туберкулеза*. 2001, №4. с. 27-29.
239. УСТИНОВА, Е.И., БАТАЕВ В.М. К дифференциальной диагностике туберкулёзных и герпетических увеитов. В: *Вестн.офтальмол.* 1995, №4. с. 30-33.
240. УСТИНОВА, Е.И., БАТАЕВ, В.М. Применение ферментов в комплексном лечении больных туберкулёзом глаз. *Метод. рекомендации*. Л., 1987. 17 с.
241. ХЕРБОРТ, С. Тяжёлые увеиты бактериальной этиологии: туберкулёз и сифилис. В: *Мат. 19 Международного офтальмол. конгресса «Белые Ночи», 27-31. 05. 2013, с. 40-43.*
242. ХОККАНЕН, В.М. и др. Современный патоморфоз и особенности лечения туберкулёзных увеитов. В: *Пробл. туб.*, 1998, № 5.1. с. 25- 27.
243. ХОККАНЕН, В.М., БАТАЕВ, В.М. Современный патоморфоз туберкулёзных хориоретинитов. В: *VII съезд офтальмологов России. Тез. докл.* Москва, 2000.41. с.164.
244. ЧЕНЦОВА, О.Б. Патоморфоз туберкулёза глаз. В: *Всероссийский съезд офтальмологов IV: Материалы*. М., 1972, с. 470 - 471.
245. ЧЕРНЫХ, В.В. и др. Роль лимфатической системы в увеосклеральном оттоке внутриглазной жидкости. В: *Офтальмохирургия* № 2 2015, с. 74-80.
246. ЧЕРНЫХ, В.В., БГАТОВА, Н.П. Лимфатические структуры органа зрения человека и их изменения при первичной открытоугольной глаукоме. Москва, 2019. 80 с.
247. ЧУДИНОВА, О.В., ХОККАНЕН, В.М. Объективизация оценки очаговой реакции на провокационные пробы у больных хориоретинитами. В: *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2013;153(4):295-298.
248. ШВАЕВА, А. Д. Изолированный туберкулёз глаз. В: *Медицинский вестник «Гомельский государственный медицинский университет»* г. Гомель, 2016, с. 840-841.
249. ШВЕДАВЧЕНКО, А. И., МИХАЙЛЕНКО, О. С. Лимфатическая система как часть иммунной системы или целостное образование. В: *Морф.вед.* 2008, № 3–4. с. 147–148.
250. ШМЫРЕВА, В.Ф. Лимфообращение переднего сегмента глаза при первичной глаукоме. В: *Вестник.оф.*, №4, 1986, с. 8-12.

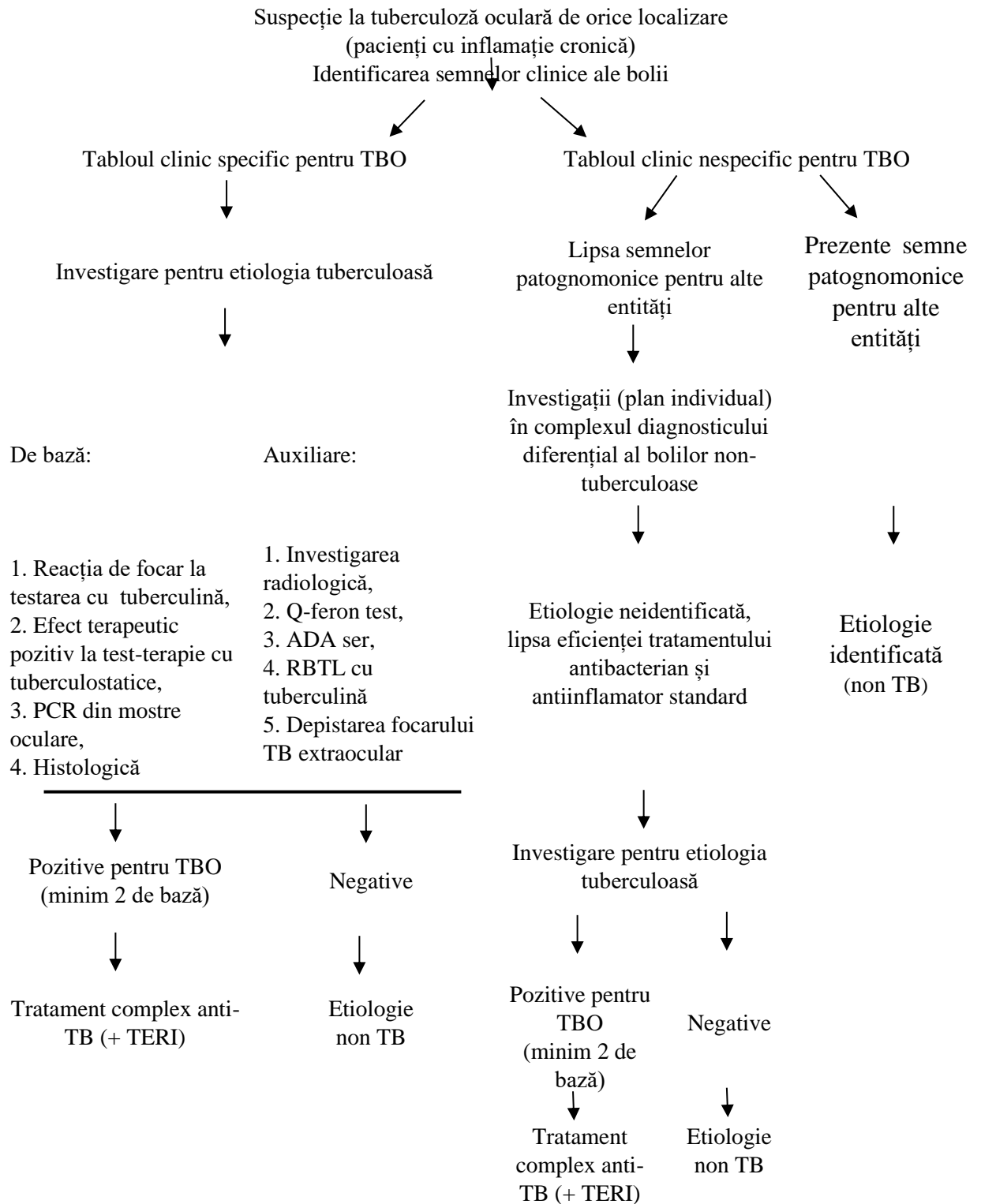
251. ШУРУПОВА, Н.Б. и др. Лимфотропная терапия с целью стабилизации процесса у больных открытоугольной глаукомой с нормализованным внутриглазным давлением в развитой и далеко зашедшей стадии заболевания. В: *Медицинский вестник Башкортостана*. Том 12, № 2 (68), 2017, с. 105-108.
252. Diagnosticul precoce al tuberculozei extrarrespiratorii. *Recomandări metodice*. Coord. N. Elașcu. IMSP Institutul Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”. Chișinău, 2002. 6 p.

ANEXE

Anexa 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 degeneratorii.
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.

Anexa 2. Algoritm de diagnostic al TBO



Anexa 3. Examen clinic și tactica recomandate oftalmologilor rețelei generale la suspectarea TBO

- Vizometria cu corectarea ametropiei
- Examinarea globului ocular în ansamblu
- Perimetria
- Tonometria
- Biomicroscopia
- Estimarea transparenței mediilor optice
- Oftalmoscopia fundului de ochi în midriază
- Teste de laborator hematologice clasice și biochimice standard
- Teste de laborator pentru elucidarea agentului patogen, (ex.: probele reumatice, RW, IgG și IgM antivirali, antitoxoplasmoză)
- Consultația reumatologului, infecționistului (dacă e cazul)
- Angiografie, OCT, dacă e cazul (bilet de trimitere)
- Consultația ftiziopneumologului de sector pentru depistarea/excluderea TB pulmonare *
- Consultația oftalmologului IFP (bilet de trimitere, forma Nr.027)

* Pentru estimarea reacției de focar din partea ochiului afectat testarea cutanată cu tuberculină se va efectua obligatoriu la **IFP**.

Anexa 4. Analiza cazurilor recidive

	Criteriu studiat	Referință I	Referință II	p
Număr recidive		4 (10%)	12 (38,7%)	p>0,005
Localizare a procesului TBO:				
	Kerato-uveită	1(25%)	7 (58,3%)	p<0,005
	Uveită	2(50%)	2 (16,6%)	p<0,005
	Corio-retinită		2 (16,6%)	p>0,005
	Sclero-kerato-uveită	1(25%)		
Recidivă precoce		3(75%)	5 (41,7%)	p>0,005
Recidivă tardivă		1(25%)	7 (58,3%)	p>0,005
<i>Sexul</i>	m	2(50%)	7 (58,3%)	p<0,005
	f	2(50%)	3 (24,9%)	p<0,005
<i>Efort vizual</i>		1 (25%)	8 (66,7%)	p>0,005
<i>Modalitatea debutului</i>				
	debut subacut	2 (50%)	5 (41,7%)	p>0,005
	debut lent	2 (50%)	7 (58,3%)	p>0,005
<i>Duratei de la debut la diagnosticare:</i>	până 1 an	3 (75%)	5 (41,7%)	p>0,005
	peste 1 an	1 (25%)	7 (58,3%)	p>0,005
<i>Zona geografică</i>				
	Zona Nord	2 (50%)	4 (33,3%)	p<0,005
	Zona Centru	1 (25,0%)	6 (50,0%)	p<0,005
	Zona Sud	1 (25,0%)	1 (8,3%)	p>0,005
	Transnistria		1 (8,3%)	p>0,005
<i>Ocupația bolnavilor:</i>				
	muncitor calificat	1 (25%)	6 (50,0%)	p<0,005
	ofițer poliție/armată	1 (25%)		p>0,005
	lucrător medical în fizioterapie	1 (25%)		p>0,005
	elevi		3 (24,9%)	p>0,005
	muncitor necalificat		1 (8,3%)	p>0,005
	intelectual		2 (16,6%)	p>0,005
<i>Mediul de proveniență:</i>				
	Sat	3 (75%)	4 (33,3%)	p>0,005
	Oraș	1(25%)	5 (41,7%)	p>0,005
	Centru raional		3 (24,9%)	p>0,005
<i>Factori de stres</i>		2 (50%)	5 (41,7%)	p>0,005
<i>Circumstanțe de debut:</i>				
	inflamație generală	1 (25%)	2 (16,6%)	p>0,005
	inflamație de vecinătate	1 (25%)	1(8,3%)	p>0,005
	lipsă de corelație	2 (50%)	8 (66,7%)	p<0,005
	vaccinare BCG		1 (8,3%)	p>0,005
<i>Sindromul dominant:</i>				
	scăderea AV		8 (66,7%)	p<0,005
	dureri oculare	4 (100%)	4 (33,3%)	p>0,005
<i>Afecțiuni</i>				
	unilaterală	2OD / 2OS	3OD / 6OS	p>0,005
	bilaterală		3OU	p>0,005
<i>Eficiența tratamentului – restabilirea AV=Norma</i>		2bolnavi (5,0%)	7bolnavi (22,6%)	p>0,005

Anexa 5. Acte



Anexa 6. Distincții



Agencia de Stat pentru Proprietatea Intelectuală a Republicii Moldova
Expoziția Internațională Specializată

INFOINVENT



2011

DIPLOMĂ

se acordă

Velizar Elvira



„Metodă de fabricarea și utilizarea furberilor de cultură”

MEDALIA DE BRONZ



L. Holbec

PREȘEDINTELE JURIULUI

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata, declar pe răspunderea personală, că materialele prezentate în teza de doctor în științe medicale sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Velixar Elvira



Data 12.08.2024

Informații personale Velixar Elvira



Republica Moldova, or. Chișinău, Trandafirilor 35, ap. 40
(+373) 572282, 69789714, eelascu@yahoo.com

Data nașterii 14 iunie 1966 Naționalitatea moldoveancă

LOCUL DE MUNCĂ

IMSP IFP “Chiril Draganiuc”, Laborator „Limfologie”, secția „Consultativă”, Specialitatea tuberculoza oculară, limfologia clinică.

EXPERIENȚA PROFESIONALĂ

1991	Absolventă al facultății de Medicină generală al Institutului de Stat de Medicină din Chișinău
1991 - 1992	Medic-intern, secția oftalmologie, spitalul clinic No 3, Chișinău
1992 - 1996	Medic-oftalmolog, Policlinica No 14 AMT Râșcani, Chișinău
1998 –2011	Cercetător științific stagiar, IMSP IFP “Chiril Draganiuc”
2011- prezent	Cercetător științific, IMSP IFP “Chiril Draganiuc”
2005- prezent	Medic oftalmolog, cumul, secția „Consultativă” IMSP IFP “Chiril Draganiuc”

EDUCAȚIE ȘI FORMARE

1983 – 1991 Studii universitare, facultatea Medicină generală, Institutului de Stat de Medicină din Chișinău, ulterior USMF „N. Testemițanu”

CURSURI ȘI STAGIERI

2022	curs de perfecționare „Actualități în diagnosticul și tratamentul oftalmopatiei infantile”
2019	curs de perfecționare „Traumatismele în oftalmologie”
2018	curs de perfecționare „Oftalmologia pediatrică”
2017	curs de perfecționare „Probleme actuale de diagnostic și tratament în oftalmologie”
2014	curs de perfecționare „Oftalmologia actualități”, „Actualități în chirurgia refractivă”
2013	curs de perfecționare „Diagnosticul și corecția ametropiilor”
2012	curs de perfecționare „Actualități în managementul uveitelor”
2011	curs de perfecționare „Angioretinopatia diabetică”
2008	curs de perfecționare „Patologia vasculară a analizatorului optic”
2007	curs de perfecționare „Virusologia în oftalmologie”
2003	curs de perfecționare „Oftalmologia infantilă”
2001	curs de specializare primară în fizioterapie și pneumologie
1996	curs de specializare în acupunctură
1992	curs de specializare în iridodiagnosticare
1998 - 2023	Conferințele științifice anuale ale Societăților oftalmologilor, ftiziopneumologilor
1998 - 2009	Reuniunile anuale ale oftalmologilor (Iași, Sinaia, Cluj, România)
1998 - 2023	Reuniunile anuale ale oftalmologilor din R. Moldova și din municipiul Chișinău
2005	Simpozion oftalmologic (Finlanda, Tampere)
2008	Congres pe Limfologie cu participare internațională (Grecia)
2010	III Congres național de Oncologie (Chișinău, R. Moldova)
2011	Sesiunea Jubiliară a Institutului central de fizioterapie a Federației Ruse la 90 ani (Moscova)
2011	Conferința internațională Moldo-Germană pe tuberculoza rezistentă (Chișinău)
2011	XII Expoziția Internațională Specializată de invenții, produse și tehnologii noi (Chișinău)
2012	IX Conferința internațională pe tuberculoză (Lvov, Ucraina)
2013	VIII Congres al societății Euro-Asiatice de Respirologie (Bișhec)
2015	XIII-lea Congres al Oftalmologilor al Bazinului Mării Negre (Chișinău, R. Moldova)
2016	Conferința internațională pe tuberculoză (Alma-Ata)
2017	VI Conferința regională cu participare internațională pe tuberculoză (Tveri, Rusia)

2017 V Conferința internațională pe tuberculoză la copii și adolescenți (Kazani, Tatarstan)
 2018 Congres pe Limfologie cu participare internațională (Moscova)
 2023 XIV-lea Congres al Oftalmologilor al Bazinului Mării Negre (Chișinău, R. Moldova)

Aptitudini și competențe personale

Limba maternă Româna

Limbi străine
 cunoscute

Rusa
 Engleza

Franceza

Înțelegere		Vorbire		Sciere
Ascultare	Citire	Participare la conversație	Discurs oral	
avansat	avansat	avansat	avansat	avansat
Post- intermediar	Post- intermediar	intermediar	intermediar	inițial
intermediar	intermediar	inițial	inițial	inițial

Competențe informatice o bună cunoaștere a instrumentelor Microsoft Office, Excel, Power Point, SSPS.

Permis de conducere Permis de conducere categoria B

Informații suplimentare

Publicații științifice 60, perioada 1998 – 2023, inclusiv în reviste cu impact factor
 recomandări metodice - 1 (coautor)

brevet de invenție nr. 371 /Metodă de tratament al tuberculozei oculare/, nr. depozit: s
 2010 0195, data depozit: 2010.11.22

Distincții medalia de argint și medalia de bronz pentru brevet de invenție Nr.371 la Expoziția
 Internațională Specializată de invenții, produse și tehnologii noi, „INFOINVENT - 2011”.

Participări în proiecte științifice naționale și
 internaționale: Elaborarea standardelor în depistarea, diagnosticarea și tratarea tuberculozei oculare (2015)
 „Aspecte contemporane ale tuberculozei rezistente: perfecționarea diagnosticului și
 managementului”(2007-2010), „Elucidarea cauzelor, consecințelor și aspectelor de
 management ale abandonului tratamentului antituberculos” (2011-2014).
 „Studierea reacțiilor adverse asupra aparatului vizual al preparatului dalamani” (compania
 Otsuka, 2013-2015).

Cursuri on-line de instruire Educație și formare on-line pentru dr. ftiziopneumologi: "Inițiere în verificarea Acuității
 Vizuale și percepției cromatice", pentru dr. oftalmologi: "Actualități în ftiziatrie și
 tuberculoza oculară".

Afilieri

Prelegeri în cadrul cursului de oftalmo-ftiziatrie pentru dr. oftalmologi rezidenți
 Membră al Societății de Ftiziopneumologie din R. Moldova
 Membră al Societății Oftalmologilor din R. Moldova
 Membră al Centrului de Limfologie din R. Moldova