

UNIVERSITATEA "OVIDIUS" DIN CONSTANTA
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ
DOMENIUL MEDICINĂ
ANUL UNIVERSITAR 2024 - 2025

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**TUBERCULOZA PULMONARĂ
SECUNDARĂ DE LA EPIDEMIOLOGIA
MOLECULARĂ LA ALTERAREA FUNCȚIEI
VENTILATORII**

Conducător de doctorat: **Prof. Univ. Dr. Ileana Ion**

Doctorand: **Ioan Anton Arghir**

2025

CUPRINS

INTRODUCERE	3
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	3
1.Epidemiologia moleculară a tuberculozei	3
2.Spectrul tuberculozei pulmonare	3
3.Afectarea funcției ventilatorii pulmonare	4
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	4
1. Premizele cercetării, ipoteze de lucru și obiective generale	4
2. Studiul 1 – Spectrul tuberculozei pulmonare de la infecție la boală	5
3. Studiul 2 - Biomarkerii prognostici ai severității bolii tuberculoase	12
4. Studiul 3 – Afectarea funcției ventilatorii pulmonare, fenotip al bolii pulmonare cronice post- tuberculoase	18
5. Concluzii generale	24
6. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	25
Bibliografie	27

INTRODUCERE

Progresele din ultimii 143 ani, în domeniul tuberculozei (TB), de la descoperirea bacilului Koch și până la identificarea genomului *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), au lărgit orizontul de cunoaștere și înțelegere a scenariului evoluționist al tulpinilor micobacteriene. Studiile de epidemiologie moleculară și morfo-patologie imagistică au fundamentat persistența trendului morbidității, mortalității prin TB, și au explicat condițiile favorabile dezvoltării chimiorezistenței și extensiei leziunilor de cazeificare. Profilul bacteriologic fenotipic și genotipic al MTB, regimurile terapeutice antiTB, monitorizarea pacientului contagios au constituit o prioritate în domeniul prevenirii și obținerii controlului bolii tuberculoase. TB trebuie abordată holistic, de la profilul molecular la cel morfo-funcțional. Cercetarea doctorală își propune să abordeze traseele alternative ale TB, de la infecție la boala incipientă, de la contagiune la cronicizare și deces, cu identificarea unor tipare bacteriologice, moleculare, imunologice, clinice, imagistice, funcțional ventilatorii și evolutive. Paradigma epidemiologiei moleculare a tulpinilor micobacteriene e schimbată cu noi concepte precum *depistarea precoce a formelor de boală incipientă, lipsite de contagiozitate, predicția formelor cu risc de evoluție severă și deces și identificarea optimă a complicațiilor postTB*. Validarea cercetării o vor aduce parametrii algoritmici, biomarkerii specifici și ușor cuantificabili, cu aplicabilitate practică pentru depistarea TB în faza incipientă, identificarea pattern-ului de evoluție severă a bolii avansate, oferind o imagine de ansamblu a traiectoriilor și fenotipurilor bolii acute și cronice, conform spectrului actualizat al TB și bolii cronice pulmonare postTB.

I. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII.

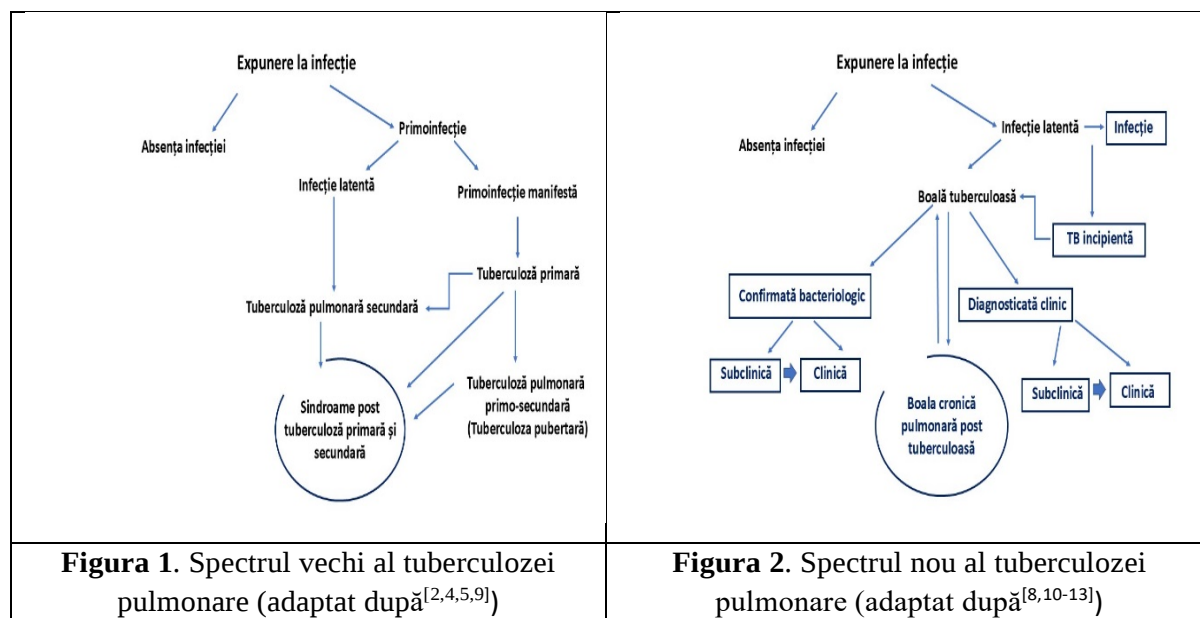
Partea I oferă o incursiune în conceptele teoretice, de la *epidemiologia moleculară la afectarea funcției ventilatorii*, tematică extrem de ofertantă, în contextul actual al patologiei tuberculoase.

I.1. Epidemiologia moleculară a tuberculozei (TB) reprezintă fundamentul înțelegerii bolii, de la originile micobacteriilor tuberculoase, până la fundamentarea conceptelor tradiționale de contagiune, istorie naturală și reactualizarea definițiilor moderne de infecție și boală. Pe plan mondial, *ne confruntăm cu aspecte alarmante ale morbidității și mortalității, prin TB*. În România, aparent, trendul endemiei TB pare favorabil, descendent constant în ultimele 2 decenii, înregistrând o creștere ușoară, după pandemia COVID-19. În anul 2023, în Uniunea Europeană, România ocupa primul loc prin cazurile TB raportate în populația generală și la copii [1].

I.2. Spectrul tuberculozei pulmonare (TBP) a suferit modificări prin înlocuirea structurii binare clasice infecție – boală, cu stadiul primar și secundar [2-5] (Figura 1), cu o nouă schemă, cu etape reactive intermediare între infecția latentă și boala acută, precum infecția TB și boala incipientă [3,6,7], cu o nouă reformulare a conceptului de infecție TB (cu pierderea statutului de latență), a bolii acute TBP [8] și a celei cronice postTB [9-13] (Figura 2).

I.3. Afectarea funcției ventilatorii pulmonare. Boala pulmonară cronică posttuberculoasă (BPTB) și fenotipurile sale morfo-funcționale sunt afecțiuni cu recunoaștere în creștere, cu prevalență

incertă (20% și 60%) și importanță clinică subestimată [9,11,12]. Succesul global al strategiilor terapeutice a dat naștere unui număr tot mai mare de supraviețuitori, care sunt bolnavi respiratori cronici [10]. Bolnavul cronic postTBP este, în general, abandonat de sistemul medical până când complicațiile infecțioase, sau disfuncția ventilatorie devin manifeste [103-106] și contribuie substanțial la creșterea riscului de deces [14,15].



Factorii de risc ai degradării funcției pulmonare sunt contagiozitatea (confirmarea bacteriologică în microscopie), afectarea extensivă pulmonară, remanentă după finalizarea episodului acut, durata prelungită a tratamentului și schimbările terapeutice, întârzierea diagnosticului și inițierii tratamentului antiTB [16,17], suprainfecțiile bacteriene [18] și multidrog rezistența [19]. În lipsa unor ghiduri și standarde ale managementului BPTB [20], este importantă depistarea precoce a sechelelor postTB și, mai ales, evaluarea funcției ventilatorii pulmonare la finalul terapiei antiTB.

II. CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

II.1. Premizele cercetării, obiective generale și ipoteze de lucru

În contextul epidemiologic, în care România este țara cu cea mare mare endemie a tuberculozei (TB) din Uniunea Europeană [1], lumea medicală trebuie să fie preocupată de depistarea precoce, identificarea severității și a complicațiilor acestei boli fenomen, singura care a reușit să reziste peste veacuri, în pofida accesibilității la medicamentele antiTB și metodele de diagnostic. Foarte mulți ani, managementul bolnavului TB a fost centrat pe identificarea *profilului molecular al rezistenței micobacteriilor și pe combaterea contagiozității*.

Această cercetare doctorală își propune să facă trecerea de la TRECUTUL TB, focusat pe epidemiologia moleculară, la PREZENTUL algoritmului de identificare a formelor incipiente, în contrast cu cele avansate, severe și letale, cu identificarea riscului VIITOR de deces și cronicizare a TB, cu impact pe afectarea funcției ventilatorii pulmonare.

Direcțiile principale ale cercetării au fost reprezentate de *zonele de nișă*, subestimate în

practica medicală curentă din România, care au conturat *valențe noi de evaluare a dimensiunii problematicei actuale a tuberculozei*, precum:

1. Redefinirea entităților din spectrul bolii acute TB, în anii 2020-2025, și intercondiționarea acestora, de la asimptomatic la letal, de la incipient la avansat [2,6,7,21,22,23];
2. Magnitudinea TBP avansate, cu leziuni cavitare, confirmate bacteriologic, în microscopie, cu depistare tardivă și prognostic rezervat, formă de boală definită de MacLaren Wallace, la finalul primului deceniu din secolul XXI [24], dar puțin studiată din perspectiva biomarkerilor prognostici ai severității;
3. Identificarea fenotipurilor, din cadrul spectrului bolii cronice pulmonare posttuberculoase (BPTB), reinterpretate în ultimii ani [7,11], deși sunt cunoscute din anii '50 [2,5,9].

Obiectivul primar al cercetării doctorale a constat în *evaluarea complexă și actualizată a spectrului clinico-evolutiv al TBP secundare de la infecție la boală, de la profilul molecular și imuno-inflamator, la tiparele morfo-funcționale ale deteriorării structurii pulmonare și funcției ventilatorii*, cu prezentarea **obiectivelor secundare** la fiecare studiu în parte.

Cele 3 studii, prezentate în teză, sunt nonexperimentale, nonintervenționale, au fost avizate favorabil de *Comisia de Etică a Spitalului Clinic de Pneumoftiziologie Constanța (745/11 februarie 2020)* și *Comisia de Bioetică a Universității Ovidius din Constanța (UOC 8119/22 iulie 2025)*.

II.2. Studiul 1 – Spectrul tuberculozei pulmonare de la infecție la boală

II.2.1. Obiectivele studiului. Pentru evaluarea *particularităților de expresie a spectrului tuberculozei (TB), de la sechele la infecție și boală, din perspectivă imuno-inflamatorie, epidemiologic-moleculară, și clinico-evolutivă de la boală la deces*, au fost analizate distinct infecția și boala, cu identificarea formelor de expresie imunologică, moleculară, clinică și imagistică.

Obiectivele secundare au urmărit identificarea:

- *prevalenței infecției și TB incipiente, corespunzătoare riscului de progresie a infecției;*
- *riscului de îmbolnăvire TB, în context imunosupresiv și al expunerii la infecția COVID-19;*
- *factorilor predictivi pentru departajarea formelor active TBP de cele inactive,*
- *profilului molecular, clinic și imagistic al bolii tuberculoase contagioase,*
- *riscului de deces al bolnavilor spitalizați cu boală TBP.*

II.2.2. Metodologia studiului.

Tipul de studiu a fost *observațional prospectiv, de tip cohortă, efectuat în intervalul 01.01.2020-31.05.2025* și a urmărit 2 efecte în timp: efectul progresiei infecției tuberculoase (TB) în boală incipientă (TBI) și riscul de deces în rândul bolnavilor cu tuberculoză pulmonară (TBP).

Populația de studiu a inclus pacienți adulți (≥18 ani) purtători de leziuni pulmonare evidențiate radio-imagistic, internați cu suspiciune de TBP, investigați, în Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie Constanța, *cu fișă de consimțământ informat (FCI) semnată*. Pentru evaluarea componentelor spectrului TBP de la infecție la boală incipientă și de la boală avansată la deces, au fost definite 2 categorii:

- 1) **Suspecții TBP fără tratament antiTB instituit** - purtători de noduli pulmonari, identificați prin computer tomografie (CT) toracică, cu stadiu incert de activitate lezională, fără istoric de TBP tratată, cu examen bacteriologic negativ al sputei (microscopie și culturi), cu test obligatoriu de detectare cantitativă a secreției serice de γ - interferon (IGRA), și 2 tipuri de rezultate (IGRA negativ sugestiv pentru sechele și IGRA pozitiv sugestiv pentru infecția TB).
- 2) **Bolnavii TBP diagnosticați cu leziuni pulmonare activ- evolutive și tratament antiTB instituit**, clasificați în funcție de confirmarea bacteriologică (prezentă sau absentă).

Criteriile de includere în subcohorta 1 au fost absența istoricului de boală TB, efectuarea IGRA cantitativă, teste inflamatorii nespecifice de rutină, evaluare inițială clinico-imagistică și bacteriologică, și în dinamică, după minim 2 și maxim 12 luni, de la efectuarea primului CT torace, pentru surprinderea virajului imagistic progresiv, care să susțină progresia infecției către TB incipientă.

Criteriile de includere în subcohorta 2 au constat în boala TBP declarată, indiferent de categoria de caz (caz nou sau recidivă) și de rezultatul bacteriologic (pozitiv sau negativ), cu tratament antiTB instituit, evaluare clinico-radiologică și bacteriologică fenotipică.

Criterii de excludere în subcohorta 1: absența testului IGRA, test tuberculinic anterior IGRA, IGRA calitativă, sau serială (2 teste cu rezultate diferite; ex conversia IGRA din negativ în pozitiv), sau cu rezultat indeterminat (datorită rolului confuziv în evaluarea infecției), pozitivarea examenului bacteriologic al sputei, cu evidențierea *Mycobacterium tuberculosis*, lipsa controlului imagistic.

Criterii de excludere în subcohorta 2: infirmarea diagnosticului de boală, după 2 luni de tratament antiTB, la pacienții la care criteriul bacteriologic pozitiv a lipsit; absența investigației bacteriologice fenotipice; noncompliance terapeutică (abandon terapeutic datorită rolului confuziv în evaluarea decesului- bias de evoluție nefavorabilă); absența evaluării finale (excepție decedații).

Protocolul evaluării a inclus datele generale (demografice, habituale, epidemiologice, antropometrice, clinice, imagistice, bacteriologice, imunologice (testul IGRA QuantiFERON TB Gold Plus- QFT Plus) și hematologice. Evaluarea anamnestică a inclus istoricul de infecție HIV, COVID 19 și alte boli posibil agravante ale TBP. Evaluarea profilului molecular, prin teste genotipice [GeneXpert MTB/RIF, Line Probe Assay (LPA) și Xpert MTB/XDR], teste efectuate (de rutină) la toate cazurile confirmate bacteriologic. Pentru clasificarea bolii TBP, confirmate bacteriologic sau diagnosticate clinic, au fost folosite definițiile Organizației Mondiale a Sănătății [25]. Evaluarea statusului nutrițional a inclus scorul și riscul de malnutriție MUST (Malnutrition Universal Screening Tool) [26].

Pacienții suspecți TBP au fost persoane identificate imagistic cu leziuni aparent stabilizate de tip nodular, $\pm$ calcificări incluse, leziuni satelite fibrotice, în context înalt sugestiv, pentru etiologia TB, prin localizarea predilectă (segmente apical, apicoposterior lobi superiori și apical inferior lobi inferiori) și calcificările incluse. În funcție de testul IGRA și virajul imagistic la vizita follow-up, acești pacienți au fost clasificați în purtători de sechele IGRA negativi și infectați TB IGRA pozitivi. Evaluarea riscului de progresie în boală a impus *analiza morfometrică a leziunilor nodulare pulmonare*, cu măsurarea

diametrului mediu al leziunilor nodulare pulmonare, prin calculul mediei aritmetice a tuturor diametrelor, prin utilizarea programului soft computerizat de inteligență artificială *Xvision/ RAYSCAPE*, indiferent de rezultatul IGRA. Pacienții cu progresie lezională CT au fost diagnosticați cu TB incipientă.

La bolnavii TBP, evaluarea riscului de deces s-a făcut la 12 luni de la înrolare. Pacienții bolnavi au urmat regimuri standardizate antiTB, sau scheme individualizate, conform profilului chimiorezistenței, prevăzute de ghidurile în vigoare în România [27,28], asupra cărora nu s-au aplicat intervenții suplimentare, confuzive pentru cercetare.

Analiza statistică a fost făcută cu *IBM Statistical Package for the Social Sciences versiunea 20 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, SUA)*, pragul de semnificație statistică a fost stabilit ca probabilitate de 95%, corespunzător unei valori a lui $p < 0,5$. Pe lângă statisticile descriptive ale frecvențelor, analiza de varianță, corelații, corespunzătoare unei distribuții de normalitate, a fost utilizată analiza *Receiver Operational Characteristic (ROC)* pentru stabilirea pragului de risc al valorilor antigenilor TB1-*Nil* și TB2-*Nil*, și diametrului mediu al nodulilor pulmonari investigați imagistic, cu predictibilitate, pentru riscul de TB incipientă, corespunzătoare unei arii de sub curba ROC $\geq 0,6$ și pragului de semnificație $p < 0,05$. Analiza *Kaplan Meier* a evaluat speranța de supraviețuire în funcție de infecția COVID-19, imunosupresie și multimorbiditate (≥ 2 comorbidități) [29]. În evaluarea riscului de boală și deces, s-a folosit *tabelul de contingență*, prin programul *EPI.INFO 7.2.7.0*.

II.2.3.Rezultate

II.2.3.1.Caracteristicile descriptive ale cohortei de studiu, în funcție de spectrul tuberculozei

Cohorta de studiu a inclus 401 adulți, cu vârstă medie de $56,50 \pm 14,44$ ani, egală cu mediana (57 ani), preponderent bărbați ($n=256$; 63,84%). *Structura cohortei de studiu* a inclus 140 suspecți TBP (subcohorta 1), din care 93 infectați IGRA (+) și 261 bolnavi (subcohorta 2) din care 213 confirmați bacteriologic. Bolnavii au avut o vârstă medie de $53,60 \pm 14,52$ ani, comparativ cu suspecții TBP ($61,91 \pm 12,67$ ani) ($F= 32,61$; $p < 0.001$) și cei cu TB incipientă ($58,39 \pm 16,07$ ani). În subcohorta 1, au predominat femeile ($n=61/140$; 43,57%), iar, în subcohorta 2, bărbații ($n=195/261$; 74,72%). Bărbații au fost mai tineri ($55,30 \pm 14,08$ ani) decât femeile ($58,63 \pm 14,86$ ani) ($F=4,973$; $p < 0,026$).

La momentul evaluării inițiale, *prevalența infecției TB* a fost 23,19% ($n=93/401$), iar prevalența bolii TBP de 53,12% ($n=213/401$) (Figura 1A). *Riscul de progresie al infecției în boală incipientă* a fost 24,73% ($n=23/93$) și a survenit după un interval mediu de $4,91 \pm 2,87$ luni (limite 2-12 luni). *Prevalența TBP incipiente*, în cohorta de studiu, a fost de 5,74% ($n=23/401$). La evaluarea finală, *prevalența infecției TB* s-a redus la 17,46% ($n=70/401$).

Indicele mediu de masă corporală (IMC) a înregistrat valori scăzute la bolnavii confirmați bacteriologic ($19,67 \pm 4,01$ kg/m²) comparativ cu suspecții TBP IGRA (-) ($25,98 \pm 6,13$ kg/m²) ($F=53,9$; $p < 0.001$). *Fenomenul de scădere în greutate* ($IMC < 18$ kg/m²) e evident la bolnavii TBP ($n=136/261$; 52,11%) ($OR= 20,67$; $CI_{95\%}: 9,30-45,91$; $RR= 10,42$; $CI_{95\%}: 5,01-21,65$; $\chi^2= 88,13$; $p < 0.001$). *Scorul de malnutriție MUST* (Malnutrition Universal Screening Tool) calculat, pe baza pierderii în

greutate, cu ajutorul programului MUST Bapen [26], a înregistrat, pe o scară valorică de la 0 la 6, valori maxime, în subcohorta 2 a bolnavilor ($n=159/213$; 74,65%), și, în opoziție, valori reduse, în subcohorta 1 a suspectilor. *Riscul de malnutriție*, calculat pe baza scorului MUST, este semnificativ statistic crescut, în grupul bolnavilor cu TB avansată confirmată bacteriologic ($\chi^2=147,266$; $p<0.001$).

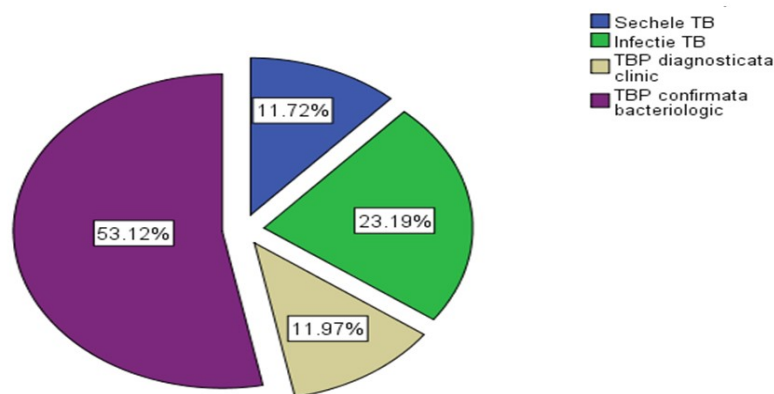


Figura 1. Structura cohorței de studiu în funcție de spectrul tuberculozei pulmonare (TBP)

Corelația Spearman între IMC și vârstă e moderată și pozitivă ($r_s=0,408$; $p<0.001$), *cu scăderea ponderală e moderată și negativă* ($r_s=-0,657$; $p<0.001$), *cu scorul MUST e înaltă și negativă* ($r_s=-0,821$; $p<0.001$); *între IMC $<18,5\text{Kg/m}^2$ și spectrul TBP este negativă și moderată* ($r_s=-0,486$; $p<0.001$). *Scăderea ponderală și scorul MUST se corelează pozitiv și foarte înalt* ($r_s=0,897$; $p<0.001$).

II.2.3.2. Profilul molecular al tuberculozei pulmonare explorat prin testele genotipice a evidențiat 55,87% rezultate pozitive GeneXpert MTB/RIF, cu nivel înalt de detecție a *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) ($n=119/213$), mutații genetice ale rezistenței la izoniazidă, identificate de testul molecular Line Probe Assay (LPA), cu evidențierea *pattern-ului molecular inhA* la 2 bolnavi, și *KatG* la alți 5 bolnavi diagnosticați concomitent și cu mutații genetice *rpoB* pentru rifampicină. Toate testele genotipice pozitive au fost confirmate prin teste fenotipice (metoda culturii lichide MGIT 960 și cultura solidă Lowenstein Jensen) pozitive, conform recomandărilor ghidului național [27]. *Prevalența chimiorezistenței MTB* a fost redusă la bolnavii cu TBP confirmată bacteriologic ($n=30/213$; 14,09%), cu 73,34% cazuri *primo-depistate* ($n=22/30$). *Prevalența TB multidrogrezistente* de 9,85% ($n=21/213$).

II.2.3.3. Spectrul clinico- imagistic al tuberculozei a fost polimorf. *Prevalența formelor subclinice (asimptomatice)* a fost de 13,03% ($n=34/261$). Istoricul de tuse a predominat, în ambele subcohorțe ($n=395$), determinând efectuarea examenului tomografic computerizat și a facilitat detecția anormalităților la nivel pulmonar. Leziunile pulmonare nodulare, frecvente în subcohorta 1, ($n=114/140$; 81,43%; OR=8.27; CI95%:3.49-19.62; RR=1.19; CI95%:1.10-1.29; $\chi^2=30.38$; $p<0.001$),

au avut cea mai crescută valoare medie a diametrului nodulilor pulmonari (DNP) ($13,16 \pm 9,46$ mm) la bolnavii cu TB incipientă (TBI). Conform analizei de regresie liniară, la bolnavii cu TBI, există o relație semnificativă statistic pentru o valoare predictivă a mediei DNP de $9,48 \pm 2,10$ mm ($F = 6,137$; $p < 0,016$; $t = 8,768$; $p < 0,001$; $CI_{95\%}$; 6,41-10,22), cu asociere pozitivă ($R^2 = 0,272$; $p < 0,001$).

Prevalența TB cavitare a fost crescută în grupul cu boală confirmată bacteriologic ($n = 187/213$; 87,79%). Corelația Spearman dintre TB cavitare și confirmarea bacteriologică e înaltă, negativă și semnificativă statistic ($r_s = -0,793$; $p < 0,001$).

II.2.3.4. Biomarkerii prognostici ai riscului de progresie a infecției în TB incipientă au inclus diametrul nodulilor pulmonari (DNP) și biomarkerii imunologici TB1 și TB2 minus Nil (TB1-Nil și TB2-Nil), care stimulează secreția γ -interferon de către limfocitele T-CD4 și T-CD8. Corelația Spearman dintre TB1- și TB2-Nil este pozitivă și foarte înaltă ($r_s = 0,970$; $p < 0,001$). Analiza Receiver Operator Characteristic (ROC) a identificat arii de sub curbă (AUC) de

- $0,722 \pm 0,043$ ($CI_{95\%}$: 0,637-0,807; $p < 0,003$), cut-off de risc de 0,69 UI/mL, sensibilitate 97% și specificitate 57% pentru TB1-Nil (Figura 2);
- $0,704 \pm 0,042$ ($CI_{95\%}$: 0,622-0,786; $p < 0,006$), valoare cut-off de 0,62 UI/mL, cu sensibilitate de 97% și specificitate 57% pentru TB2-Nil (Figura 2);
- $0,653 \pm 0,070$ ($CI_{95\%}$: 0,515-0,790; $p < 0,040$), cu un cut-off de risc crescut de 9,5 mm, sensibilitate 64% și specificitate 59% ptr DNP, și
- $0,616 \pm 0,058$ pentru limfocite, la limita pragului de semnificație statistică ($p < 0,058$).

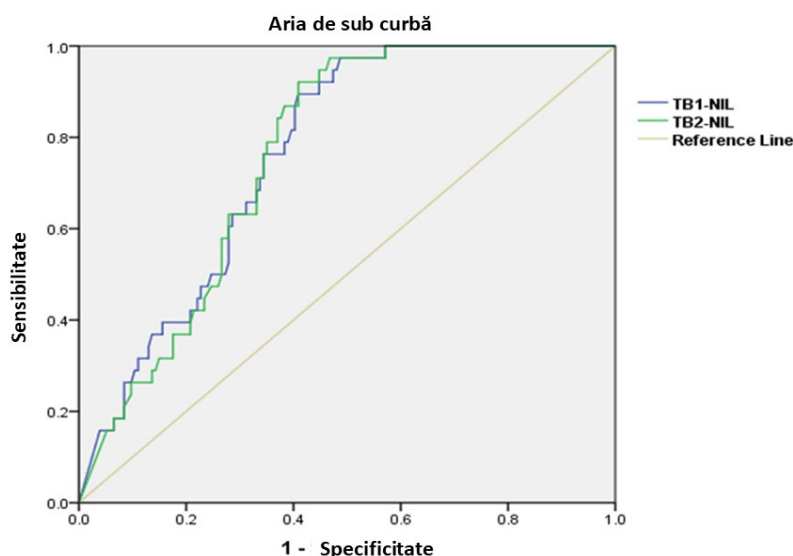


Figura 2 Analiza ROC a biomarkerilor TB1-Nil și TB2-Nil în grupul TB incipientă

Prin aplicarea filtrului compus din valorile superioare pragului ROC (DNP $\geq 9,5$ mm, TB1-Nil și TB2-Nil $\geq 0,70$ UI/mL), în grupul celor 93 infectaților, rezultă un scor risc trimarker cu sensibilitate

de 52,17%; specificitate de 78,57%; valoare predictivă pozitivă de 44,45% și negativă de 82,09%; cu raport al probabilităților de 1,13 și acuratețe de 78,57%.

II.2.3.5.Spectrul evolutiv al tuberculozei

Infecția COVID-19 a precedat înrolarea în studiu, a 228 participanți, cu un interval mediu de $13,19 \pm 10,69$ luni, și o mediană de 10,50 luni, oscilând între $17,58 \pm 10,85$ luni la *infecția TB* (mediană de 13 luni) și $7,97 \pm 9,36$ luni (mediană de 6 luni) la bolnavii cu *TBP confirmată bacteriologic* ($F=10,543$; $p<0,001$; $R=-0,312$; $R^2=0,097$; $\eta^2=0,379$; $\eta^2=0,143$).

Prevalența expunerii la infecția indusă de SARS CoV2 a avut valori crescute, în subcohorta 1 (89,36% la purtătorii de sechele, 83,87% la infectați, 56,52% la cei cu TB incipientă). *Riscul de îmbolnăvire precoce, prin progresia infecției în boală incipientă, de 24,73%*, se corelează pozitiv moderat cu infecția COVID-19 ($r_s=0,492$; $p<0,001$). *Intervalul mediu dintre infecția COVID-19 și diagnosticarea TB incipiente (TBI)* a fost de $15,08 \pm 7,9$ luni (mediana de 14 luni), fără diferențe semnificative statistic față de restul infecțiilor TB ($F=0,837$; $p<0,363$; $\eta^2=0,108$; $\eta^2=0,012$). *Progresia infecției în TB incipientă a fost influențată de multimorbiditate* ($n=19/23$; 82,60%; $OR=5,97$; $CI_{95\%}$: 1,84-19,38; $RR=1,86$; $CI_{95\%}$: 1,35-2,57; $\chi^2=10,12$; $p<0,002$).

În subcohorta 2, *TBP și infecția COVID-19* au evoluat concomitent la un număr de 21 bolnavi, măsura asocierii celor 2 afecțiuni fiind înalt semnificativă statistic ($F=15585,362$; $p<0,001$; $R=-0,843$; $R^2=0,711$; $\eta^2=1,000$; $\eta^2=0,99$). În perioada 30.01-01.02.22, a fost identificat un *focar TBP-infecție COVID nozocomială* cu 11 bolnavi, din care 3 decedați.

Riscul de deces în cohorta de studiu a fost de 10,97% ($n=44/401$), cu valoare maximă (14,56%) în grupul pacienților cu *TBP confirmată bacteriologic* ($n=38/261$; $\chi^2=24,52$; $p<0,001$) și minimă în grupul celor cu TB incipientă ($n=1/23$; 4,35%). *Vârsta medie a decedaților* a fost de $50,67 \pm 14,10$ ani. *Bărbații* au avut un risc crescut de deces ($n=37/256$; 14%) versus femeile ($n=7/145$; 4,8%) ($OR=3,33$; $CI_{95\%}$: 1,44-7,68; $RR=2,39$; $CI_{95\%}$: 1,37-6,54; $\chi^2=8,76$; $p<0,003$). Există un model de deces preponderent bărbătesc, cu o matrice de corelație negativă înaltă ($-0,967$; $p<0,005$; $-2 \text{ Log}=514,92$; Cox & Snell $R^2=0,024$; Nagelkerke $R^2=0,033$) conform *regresiei logistice multinominale*.

Analiza Kaplan Meier a identificat, la bolnavii TBP, din subcohorta 2, o medie de supraviețuire de $22,12 \pm 6,62$ luni ($CI_{95\%}$: 9,14-35,10), o mediană de $12 \pm 2,28$ luni ($CI_{95\%}$: 7,53-16,47) (Log Rank Mantel-Cox $\chi^2=18,68$; $p<0,001$). *Decesele datorate asocierii TBP-COVID-19* ($n=9/44$; 20,45%) au survenit după un interval mediu de $2,63 \pm 4,86$ luni de la infecția cu SARS CoV2. Impactul negativ al infecției COVID-19, potrivit *analizei Kaplan Meier*, constă în reducerea duratei medii de de supraviețuire (medie de $12,07 \pm 1,12$ luni; $CI_{95\%}$: 9,88-14,25; mediana similară de $12,00 \pm 1,53$ luni; $CI_{95\%}$: 8,99-15,00) (Log Rank Mantel-Cox $\chi^2=13,31$; $p<0,001$) (Figura 3).

Speranța de supraviețuire nu a fost influențată de comorbiditățile potențial imunosupresoare (infecția HIV, neoplazii, diabet zaharat, hepatite cronice) (Log Rank Mantel-Cox $\chi^2=0,243$; $p<0,662$), dar a fost influențată de leziunile cavitare, identificate la majoritatea decedaților ($n=40/44$; 90,90%), și

tributare unui risc crescut de deces ($n=40/194$; 20,62%; $OR=5,58$; $CI_{95\%}$: 1,93- 16,14; $RR= 4,64$; $CI_{95\%}$: 1,71- 12,57; $\chi^2=12,24$; $p<0,001$), după o perioadă medie de supraviețuire de $19,74 \pm 5,59$ luni ($CI_{95\%}$: 8,77-3,72); o mediană de $12 \pm 2,49$ luni ($CI_{95\%}$: 7,11-16,89), conform analizei Kaplan Meier (Log Rank Mantel-Cox $\chi^2=24,37$; $p<0,001$).

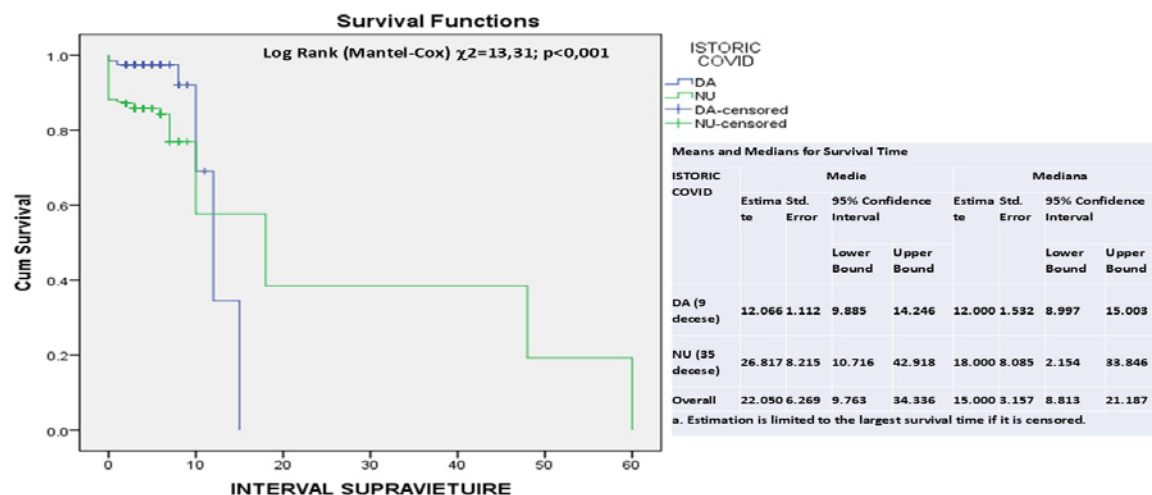


Figura 3. Estimarea curbelor de supraviețuire cumulativă, în grupul coinfectațiilor TB-COVID, prin metoda Kaplan Meier

II.2.3. Discuții. Redefinirea spectrului tuberculozei (TB) [2,6,7,30,31] abordează problematica infecției tuberculoase latente (ITBL), a cărei latență e greu de susținut, în prezența leziunilor pulmonare detectate imagistic [32]. În era computer- tomografiei, conceptul de infecție TB (ITB) se întrepătrunde cu cel de TB incipientă (TBI), atunci când progresia infecției spre boală poate fi demonstrată [31,33,34]. TBI oferă cadrul intervențiilor terapeutice și oportunități de limitare a difuziunii infecției, întrucât pacienții nu mai au timp să dezvolte boala contagioasă [33].

Criteriile bacteriologice convenționale actuale de diagnostic al TBP secundare prezintă constrângeri notabile în contextul clinic al formelor incipiente de boală. De multe ori, certitudinea diagnostică rămâne evazivă, deși există anomalii radiologice care sugerează o boală activă [35,36]. Inițial, *TB incipientă* a fost definită, la pacienții imunocompetenți, fără istoric de TBP, ca o *combinație de leziuni radiologice care afectează lobii superiori pulmonari depășind o suprafață de 2 cm²* [31], dar nu există un consens al definiției TBI. Drain PK și colab. (2018) au aprofundat stadiile ITB și TBI, evidențiind complexitatea și subtilitatea TBI, un stadiu clinic tranzitoriu, presimptomatic, care diferă de *TB subclinică*, și e caracterizat prin prezența unor micobacterii tuberculoase (MTB) vii, care se multiplică, și pot provoca progresia spre boală [33]. În acest context, reactivitatea la antigenelor MTB, evidențiată prin testul detecției secreției serice de γ interferon (IGRA), confirmă viabilitatea MTB [32], în studiul nostru având o rată de pozitivitate de 66,43%. Riscul de progresie a infecției în TBI, monitorizat timp de 12 luni, a fost influențat de infecția COVID-19 și multimorbiditate, fiind superior datelor din literatură (între 5 și 15%, cu valori mai mari în primii 2 ani de la contactul infectant) [37].

Investigația morfometrică computerizată RAYSCAPE, în dinamică, a leziunilor nodulare pulmonare a reprezentat un punct forte al cercetării doctorale, demonstrând că diametrul nodulilor pulmonari poate avea valoare de biomarker diagnostic al TBI.

În opoziție cu formele incipiente, sunt cele avansate, cavitare, în care bacteriologia pozitivă oferă certitudinea etiologiei și permite identificarea *profilului molecular al chimiorezistenței*, cu *pondere scăzută* (14,08%). Multidrog rezistența, deși redusă (9,85%), e în creștere față de anii 2013-2017, când, în același spital, a fost de 1,95% [38]. Cel mai accesibil test molecular efectuat, în studiul 1, a fost *GeneXpert MTB/RIF* (59,82%), similar anilor 2013-2017 (53,57%) [39], cu o *rată crescută de detecție a ADN-ului de Mycobacterium tuberculosis (MTB)* (82%) și *scăzută* (3,98%) *de confirmare a rezistenței la rifampicină* versus 15,43%, în Institutul de Pneumologie Marius Nasta București [40].

Fenotipul de scădere ponderală accentuată s-a identificat în stadiul incipient și avansat, confirmat bacteriologic. Scorul de malnutriție MUST (Malnutrition Universal Screening Tool) [26], aplicat, în studiul 1, reflectă cel mai bine statusul nutrițional precar al bolnavilor cu forme avansate, confirmate bacteriologic. *MUST este un element de originalitate al cercetării*, fiind puțin studiat în domeniul TBP [41], deși interrelația malnutriție-TB este cunoscută [42].

În perioada primilor 2 ani pandemici, deși intersecția dintre *MTB* și *SARS CoV2* a fost pasageră, a relevat forme severe și letale [43]. În studiul 1, *riscul de deces* a fost de 10,97%, crescut la bărbați și la pacienții cu TBP cavitare. Asocierea TBP-COVID-19 a reprezentat o particularitate epidemiologică a cercetării, influențând riscul de îmbolnăvire precoce și reducerea speranței de viață.

II.3. Studiul 2 – Biomarkerii prognostici ai severității bolii tuberculoase

II.3.1. Premizele și obiectivele cercetării. Pornind de la dezideratul obținerii controlului endemiei tuberculoase (TB), în pofida planurilor strategice [44], există un paradox legat de numărul de bolnavi în aparentă scădere, în contrast cu formele avansate, extinse, depistate tardiv, în fază cavitare, care induc decesul și la adulții tineri.

În acest context, depistarea precoce și predicția evoluției severe a TB devin obiective importante, iar **premiza cercetării**, în studiul 2, a constat în *identificarea unor teste diagnostice rapide, puțin costisitoare, predictibile asupra severității bolii și riscului de deces, precum adenozin deaminaza serică (ADAs)*, biomarker relevant al imunității celulare, în patologia TB [45,46], studiat la pacienții diagnosticați și tratați pentru TB [47,48], *dar nu și în formele avansate ale bolii* [49] și *indicele inflamator imun sistemic (SII)*, biomarker surogat al neutrofilelor [50], studiat în boli autoimune [51], neoplazii [50,52], sarcoidoză [53], infecția COVID-19 [54,55], *dar nu și în formele avansate ale bolii* [49].

Obiectivul principal a constat în identificarea *biomarkerilor imuno-inflamatori, ușor accesibili, cu aplicabilitate clinică, în predicția precoce a severității formelor avansate de tuberculoză pulmonară (TBP_A)*, iar **obiectivele secundare** au urmărit *identificarea prevalenței formelor avansate de boală TBP; identificarea fenotipului de tuberculoză pulmonară avansată cu risc de evoluție severă.*

II.3.2. Metodologia studiului

Tipul de studiu a fost *observațional prospectiv, efectuat în intervalul 01.01.2020-31.03.2025*.

Populația de studiu a inclus pacienți adulți (≥ 18 ani), spitalizați, în Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie Constanța, și confirmați cu diagnosticul de boală tuberculoasă pulmonară (TBP), caz nou sau recidivă, *cu fișă de consimțământ informat (FCI) semnată*.

Criteriile de includere au fost dozarea adenozin deaminazei serice (ADAs) anterior inițierii tratamentului antiTB; investigații hematologice: hemoleucogramă completă (leucocite, limfocite, neutrofile, trombocite); evaluare imagistică pentru confirmarea leziunilor cavitare; evaluarea scorului și riscului de malnutriție MUST (Malnutrition Universal Screening Tool Bapen) [26]; screening bacteriologic fenotipic pentru micobacterii TB; iar **criteriile de excludere** au constat în lipsa acordului informat, cazul TBP diagnosticat clinic și înfirmat după 2 luni de la instituirea tratamentului antiTB de probă; orice boală cu potențial perturbator al rezultatelor oferite de testul ADAs (empiemul pleural, coinfecția HIV, infecția COVID-19 concomitentă, neoplazii, boli autoimune, boli hepatice, pentru evitarea bias-ului de creștere ADAs); cazul de abandon sau eșec terapeutic (pentru evitarea bias-ului de evoluție nefavorabilă).

Conform definiției și criteriilor diagnostice TBP, stabilite de Organizația Mondială a Sănătății [25], **lotul de studiu** a fost divizat în 2 grupuri: grupul 1 format din cazuri cu TBP confirmată bacteriologic, și grupul 2 cu TBP diagnosticată clinic. În acest studiu, a fost inclusă o **subcategorie specială**, denumită **tuberculoza pulmonară avansată (TBP_A)**, definită, pentru prima dată, în anul 2009, de către MacLaren Wallace și colab. [24], ca boala cu *leziuni cavitare identificate prin radiografie toracică, examenul microscopic al sputei, colorație Ziehl Nielsen, cu rezultat pozitiv, reflectând diagnosticul întârziat al TBP, și contribuind la evoluția severă spre recidive sau deces, ca rezultate slabe*. Diagnosticul tardiv a fost considerat depășirea intervalului de timp ≥ 2 săptămâni de la debutul simptomelor și până la inițierea tratamentului antiTB [56].

Protocolul evaluării a inclus evaluarea standard cu anamneză, istoric medical, examen clinico-radio-imagistic, bacteriologic (microscopie, cultură lichidă, solidă, teste moleculare GeneXpert MTB/RIF, Line Probe Assay), cu evaluarea scorului și riscului de malnutriție MUST (Malnutrition Universal Screening Tool) [26], calcularea *indicelui imuno-inflamator sistemic (SII)* după formula: $(\text{număr neutrofile} \times \text{număr trombocite}) / \text{număr limfocite}$. Conform metodei kinetice de determinare a ADA serice, în laboratorul de biochimie al Spitalului Clinic de Pneumoftiziologie Constanța, valorile >19 UI/L au fost considerate crescute. Biomarkerii cu potențial de predictibilitate ai evoluției severe au fost evaluați, considerând, ab initio, TBP avansată ca o formă severă de boală, cu prognostic rezervat.

Analiza statistică, făcută cu *IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versiunea 20 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, SUA)*, a inclus, pe lângă statisticile descriptive ale frecvențelor, analiza de varianță, corelații, corespunzătoare unei distribuții de normalitate, analiza *Receiver Operational Characteristic (ROC)* pentru stabilirea pragului de demarcație între rezultatele serice negative și

pozitive ale adenzin deaminazei serice (ADAs), indicelui imuno-inflamator sistemic (SII) și scorului de malnutriție MUST. Pentru evaluarea puterii discriminative a ADAs, inclusiv a SII, s-a aplicat valoarea limită optimă la risc ridicat pentru o valoare a ariei de sub curbă (AUC) ≥ 0.6 și $p < 0,05$; și au fost determinate sensibilitatea și specificitatea. O valoare $p < 0,05$ a fost considerată relevantă statistic.

II.3.3. Rezultate

II.3.3.1. Caracteristicile demografice, epidemiologice și nutriționale ale lotului de studiu

Lotul de studiu a inclus 208 adulți, cu vârsta medie de $54,40 \pm 14,40$ ani, 74% bărbați ($n=154$), 75% fumători ($n=156$). *Vârsta medie* a fost aproximativ egală pe sexe ($54,61 \pm 16,53$ ani, la bărbați, comparativ cu $54,29 \pm 15,83$ ani, la femei; $F=0,02$; $p < 0,887$). *Structura lotului de studiu* a inclus 156 bolnavi confirmați bacteriologic (grupul 1) și 52 diagnosticați clinic (grupul 2), 75% cazuri noi.

Prevalența tuberculozei pulmonare avansate (TBP_A) a fost de 88,46% ($n=138/156$). *Diagnosticul tardiv* a fost frecvent în grupul 1 ($n=138/156$ versus $n=10/52$; $OR=32,2$; $CI_{95\%}: 13,81-75,08$; $RR=4,6$; $CI_{95\%}: 2,63-8,05$; $\chi^2=90,63$; $p < 0,001$). *Intervalul mediu între debutul simptomelor și diagnosticul TBP* a fost de $3,30 \pm 2,86$ luni, în lotul de studiu, și $3,53 \pm 2,636$ luni, la bolnavii cu TBP_A ($p < 0,001$). Depistarea precoce a fost determinată de hemoptizie și febră, dar leziunile cavitare au confirmat TBP_A.

Prevalența chimiorezistenței a fost de 8,17% în lotul de studiu, 11,50% în grupul 1.

Formele multidrog rezistente ($n=11$) au inclus 4 cazuri rifampicino-rezistente (RR).

Prevalența fenomenului de greutate redusă cu $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$ apare crescută la bolnavii cu TBP confirmată bacteriologic ($n=70/156$; 44,87%) versus TBP diagnosticată clinic ($n=10/52$; 19,23%) $OR=3,41$; $CI_{95\%}: 1,60-7,29$; $RR=2,33$; $CI_{95\%}: 1,30-4,18$; $\chi^2=10,78$; $p < 0,001$).

Scorul mediu de malnutriție MUST (Malnutrition Universal Screening Tool Bapen) [26], a oscilat de la $3,80 \pm 2,31$, la pacienții cu TBP avansată, ($\eta=0,370$; $\eta^2=0,137$; $F=36,60$; $p < 0,001$) până la $4,38 \pm 2,30$ la decedați ($\eta=0,180$; $\eta^2=0,032$; $F=6,89$; $p < 0,009$). Scorul 6 MUST a fost depistat la 33,33% din cazurile TBP confirmate bacteriologic (33,33%) ($\eta=0,328$; $\chi^2=27,801$; $p < 0,001$).

Riscul sever de malnutriție a fost identificat la

- 73,01% din cazurile TBP confirmate bacteriologic ($n=114/156$) ($\eta=0,306$; $\chi^2=23,347$; $p < 0,001$),
- 73,65% dintre bolnavii diagnosticați tardiv ($n=109/148$;
- 73,65%; $\eta=0,300$; $\chi^2=21,234$; $p < 0,001$),
- 79,16% dintre decedați ($n=19/24$; $\eta=0,099$; $\chi^2=3,289$; $p < 0,2$).

II.3.3.2. Caracteristicile clinico-imagistice și evolutive ale lotului de studiu au fost reprezentate de leziunile cavitare extinse ($n=145$), formele severe de diseminare hematogenă ($n=9$), bronhopneumonie ($n=18$), depistarea tardivă ($n=148$), atribute ale severității bolii tuberculoase, cu un impact crescut pe rata de fatalitate în lotul de studiu ($n=24/208$; 11,53%), mai ales în grupul 1 ($n=22/156$; 14,10%) ($OR=4,10$; $CI_{95\%}: 0,93-18,09$; $RR=3,67$; $CI_{95\%}: 0,89-15,06$; $\chi^2=4$; $p < 0,046$).

II.3.3.3. Biomarkerii cu potențial predictiv al prognosticului severității bolii tuberculoase

Adenozin deaminaza serică (ADAs) a înregistrat o valori medii:

- $34,06 \pm 9,27$ UI/L, la cazurile confirmate bacteriologic ($p < 0,002$),
- $34,04 \pm 9,01$ UI/L la cei cu tuberculoză pulmonară avansată (TBP_A) ($p < 0,016$),
- $37,17 \pm 9,94$ UI/L, la decedați ($p < 0,016$).

Valorile ADAs nu au fost influențate de vârstă ($p < 0,345$), sexul bolnavilor ($p < 0,165$), reședință ($p < 0,964$), scăderea în greutate ($p < 0,091$), dar au crescut proporțional cu scorul de malnutriție MUST ($F=2,49$; $p < 0,024$; $R = 0,154$; $R^2 = 0,024$; $\eta^2 = 0,263$; $\eta^2 = 0,069$) și severitatea riscului malnutriției MUST de la $28,91 \pm 6,44$ UI/L, până la $34,11 \pm 9,43$ UI/L ($F=3,38$; $p < 0,036$; $R = 0,153$; $R^2 = 0,024$; $\eta^2 = 0,179$; $\eta^2 = 0,032$) (Figura 4).

Indicele imuno- inflamator sistemic (SII) a înregistrat valori medii:

- $2006,47 \pm 3028,18$ la cazurile cu TBP confirmată bacteriologic ($F=5,64$; $p < 0,018$);
- $2126,23 \pm 3110,14$ la bolnavii cu TBP cavitara ($F=9,53$; $p < 0,002$);
- $2077,67 \pm 3131,46$ la bolnavii cu TBP avansată, comparativ cu restul bolnavilor ($1110,63 \pm 1355,68$) ($F=6,085$, $p < 0,014$; $\eta^2 = 0,169$; $\eta^2 = 0,029$);
- $3308,16 \pm 3023,07$ la decedați ($F=9,34$; $p < 0,003$);
- $3251,13 \pm 4477,43$ la malnutriții cu scor 6 MUST ($F= 4,908$; $p < 0,001$; $R = 0,306$; $R^2 = 0,093$; $\eta^2 = 0,357$; $\eta^2 = 0,128$).

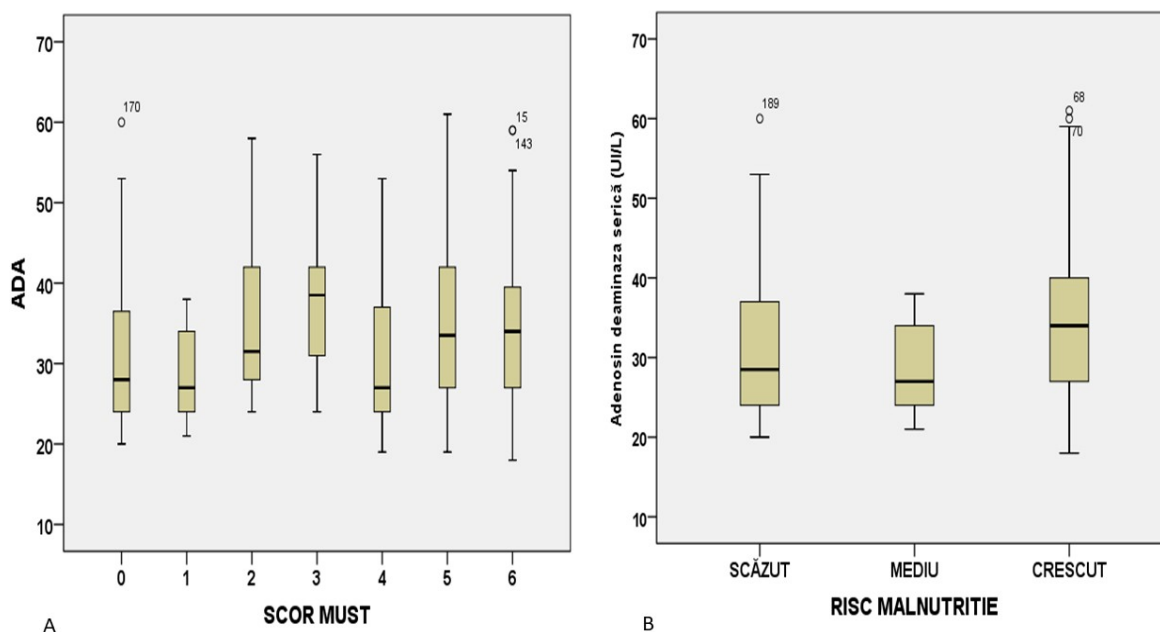


Figura 4. Valorile medii ale adenozin deaminazei (ADA) serice în funcție de scorul (A) și riscul de malnutriție MUST (Malnutrition Universal Screening Tool Bapen^[26]) (B)

Analiza Receiver Operational Characteristic (ROC) a evidențiat o arie de sub curbă (AUC) predictibilă de $0,708 \pm 0,09$ ($p < 0,032$) pentru ADAs și $0,765 \pm 0,05$ ($p < 0,001$) pentru SII (Figura 5), fiind identificate pragul de risc ADAs de 30,50 UI/L, cu sensibilitate (Sn) de 75%; și specificitate (Sp) de 78%; și pragul SII de 902, cu 50% Sn și 84% Sp.

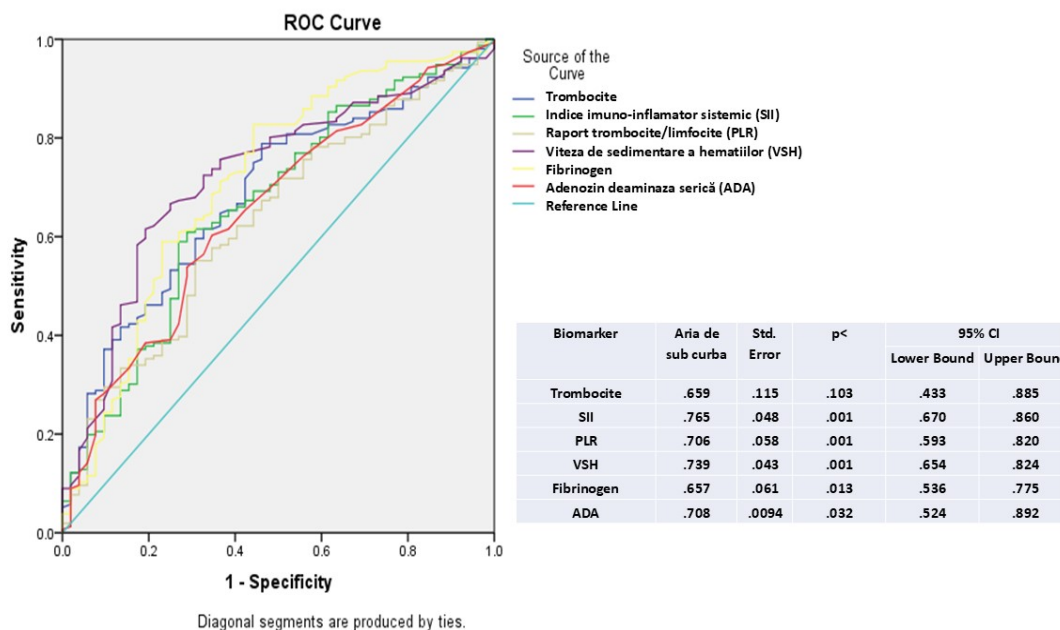


Figura 5. Evaluarea ariei de sub curbă (AUC) la biomarkerii inflamatori prin analiza Receiver Operating Characteristic (ROC), adaptat după [49]

Aplicând filtrul ADAs $\geq 30,50$ UI/L, a fost identificată *cohorta cu risc ADA* ($n=116$), care reprezintă 61,54% din cazurile confirmate bacteriologic ($n=96/156$) (OR= 4,16; CI95%: 2,26-7,64; RR= 2,21; CI95%: 1,49-3,28; $\chi^2 = 22,36$, $p < 0,001$), 66,67% din cazurile cu tuberculoză pulmonară avansată (TBP_A) ($n=92/138$), 75% pondere din totalul deceselor ($n=18/24$), respectiv 15,52% risc de deces ($n=18/116$) (OR=2,63; CI95%: 0,99-6,93; RR= 2,387; CI95%: 0,98-5,75; $\chi^2 = 4,05$, $p < 0,045$). Acest prag ADAs are o valoare predictivă pozitivă de 83,62% și negativă de 55,43% în evaluarea TBP_A și o sensibilitate de 75% și specificitate de 46,74%, în predicția riscului de deces.

Prin aplicarea filtrului SII ≥ 902 , a rezultat o *cohortă cu risc SII* ($n=110$), cu o pondere de 60,26% în grupul TBP confirmată bacteriologic ($n=94/156$) (OR=5,22; CI95%: 1,71-15,87; RR= 4,45; CI95%: 1,57-12,58; $\chi^2 = 10,05$, $p < 0,002$), 81,82% din TBP_A ($n=90/110$), 83,84% din totalul deceselor ($n=20/24$) și induce un risc de deces de 18,18% ($n=20/110$) (OR= 5,22; CI95%: 1,71-15,87; RR= 4,45; CI95%: 1,57-12,58; $\chi^2 = 10,05$, $p < 0,002$). SII risc are o Sn de 65,22% și Sp de 71,43% în predicția riscului de TBP_A și Sn 83,33% și Sp de 51,08% în predicția riscului de deces.

Intervalul mediu de la diagnosticul TBP până la deces a fost de $54,32 \pm 76,61$ zile, redus la $43,10 \pm 74,41$ zile la bolnavii cu TBP_A și $21,50 \pm 21,89$ zile la cei din cohorta ADAs+SII risc, cu regresie multiplă multinomială, semnificativă statistic ($\chi^2 = 16,529$; $p < 0,036$), cota log pentru modelul fitting (-2Log probabilitate) de 28,359, și pseudoR² Cox and Snell de 0,952 și Nagelkerke de 0,976.

Analiza ROC pentru scorul MUST și indicele de masă corporală (IMC) a evidențiat AUC predictibilă doar pentru MUST (0,71 pentru TBP_A și 0,67 pentru decedați) (Figura 6). Valoarea cut-off de 3 a scorului MUST, a avut, la pacienții cu TBP_A o Sn de 74% și Sp de 66%, iar, pentru decedați,

valoarea de 4 a avut o Sn de 71% și o Sp de 51%. *Prevalența malnutriției, corespunzătoare unui scor MUST ≥ 4* , a fost 51,92% în lotul de studiu ($n=108/208$), 63,77% în grupul TBP_A ($n=88/138$), 87,50% în cohorta TBP_A cu filtru risc ADAs+SII ($n=49/56$), și 70,83% în grupul decedaților ($n=17/24$).

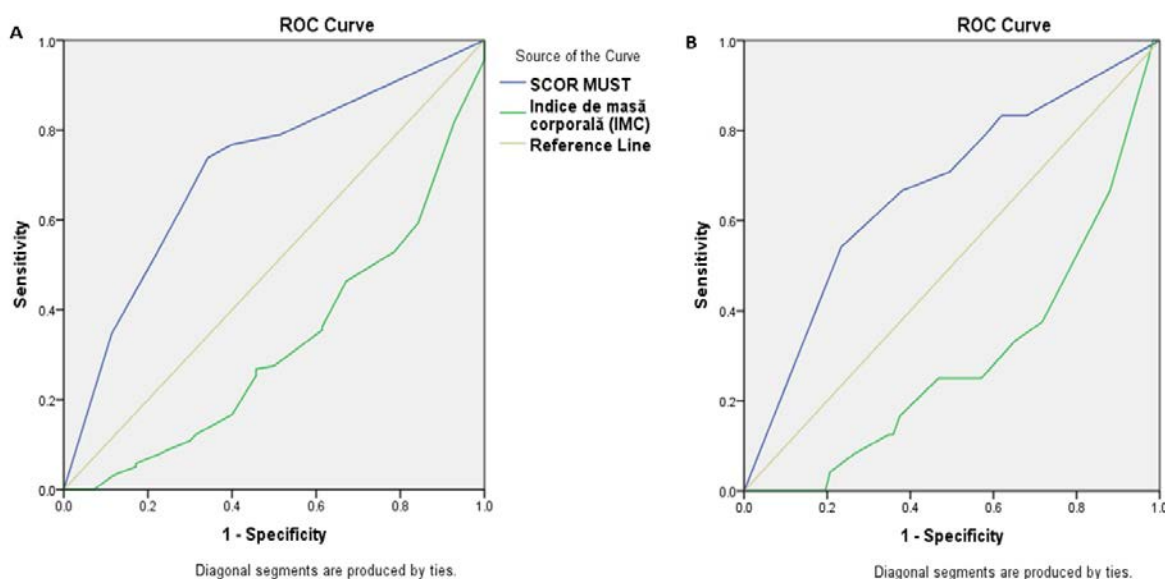


Figura 6. Evaluarea biomarkerilor statusului nutrițional (scorul MUST și IMC) prin analiza Receiver Operating Characteristic (ROC), la pacienții cu tuberculoză pulmonară avansată (A) și la decedați (B)

Grație filtrului oferit de valorile prag ale biomarkerilor prognostici ADA, SII, MUST, s-a identificat o prevalență TBP cu risc de evoluție severă de 45,65% în grupul TBP_A ($n=63/138$) ($OR=5,04$; $CI_{95\%}: 2,88-10,65$; $RR=3,19$; $CI_{95\%}: 1,75-5,83$; $\chi^2 = 19,16$, $p < 0,001$).

II.3.4. Discuții. Rezultatele parțiale ale studiului 2 au fost publicate în iunie 2025 [49]. Diagnosticul întârziat justifică, în plan morfologic, cazeificarea extensivă, extensia lezională și bilateralizarea, iar, în profil epidemiologic, explică contagiunea, întrucât majoritatea bolnavilor cu tuberculoză pulmonară (TBP) spitalizați și înrolați în **studiul 2**, au fost cavitari și patent baciliferi, determinanți definiții ai *formelor avansate TBP (TBP_A)* [24]. Pentru a nu influența *predicția decesului fizic*, în **studiul 2**, au fost excluse comorbiditățile agravante, cu potențial de creștere a nivelurilor ADAs și SII, independent de activarea imuno-inflamatorie dependentă de TB. În general, studiile au explorat rolul diagnostic al ADAs la pacienții cu TBP [48,57-62]. Există o lipsă notabilă de informații legate de valoarea ADA ca *biomarker prognostic*, în TBP avansată [47,57]. Sunt cercetători care au propus ca ADAs să fie considerată un biomarker diagnostic când confirmarea bacteriologică lipsește [58,59], cu *valori ale pragului critic* între 21-34 UI/L [47,60,61,63].

Există o relație bidirecțională complexă între inflamație- cașexie- anorexie- malnutriție [42]. *Malnutriția poate fi un biomarker surrogat al TBP avansate*, așa cum a demonstrat scorul $MUST \geq 4$, comparabil cu valoarea de 3,5 identificată de Miyata [64,65]. Asocierea scorului MUST la tandemul prognostic ADAs-SII [49] constituie un *trimarker cu o amprentă puternică în predicția severității și decesului la formele avansate de tuberculoză pulmonară*. Fenotipul pacientului cu TBP și risc de

evoluție severă și deces, identificat în studiul 2, este bărbat, cu vârsta <60 de ani, diagnosticat tardiv cu leziuni cavitare, bacteriologie pozitivă în microscopie, la care prognosticul poate fi evaluat pe baza biomarkerilor cu valori prag critic predictibile riscului: adenzin deaminaza serică (ADAs) $\geq 30,50$ UI/L, indice imuno-inflamator sistemic (SII) ≥ 902 și scor MUST ≥ 4 .

II.4. Studiul 3- Afectarea funcției ventilatorii pulmonare, fenotip al bolii pulmonare cronice posttuberculoase

II.4.1. Premizele și obiectivele cercetării. Succesul chimioterapiei antituberculoase s-a transformat într-o veritabilă șansă de supraviețuire cu sechele post-tuberculoase (TB) și deteriorare a funcției ventilatorii pulmonare [66], întrucât terapia antiTB finalizată nu este întotdeauna asociată cu vindecarea [2,9,67-69]. După redefinirea bolii cronice pulmonare postTB (BPTB) [11], au apărut noi fenotipuri [13,70,71]. În contextul unui veritabil *cluster fenotipal extrem de complex și de heterogen*, magnitudinea prevalenței BPTB și a deteriorării funcției ventilatorii sunt teme care nu au mai fost abordate în România [69]. Pornind de la ipoteza că *depistarea pasivă, tardivă a formelor avansate de TBP, e principala cauză a deteriorării funcției ventilatorii pulmonare*, acest studiu își propune, ca **obiectiv principal**, *identificarea afectării funcției ventilatorii (AVP), fenotip al BPTB*, iar ca **obiective secundare** *identificarea disfuncțiilor ventilatorii, în relație cu fenotipurile BPTB, inclusiv BPOC; evaluarea riscului de deces al bolnavului cu BPTB, AFP, BPOC.*

II.4.2. Metodologie de lucru

Tipul de studiu a fost de cohortă ambispectivă, longitudinal, efectuat în perioada 01.01.2017-31.05.2025. Studiul de cohortă a avut caracter ambispectiv, pentru acoperirea unei perioade mai lungi de timp, retrospectiv (anii 2017-2019) și prospectiv, în perioada 01.01.2020-31.05.2025.

Populația de studiu a fost reprezentată de pacienți adulți (≥ 18 ani), cu istoric de boală tuberculoasă pulmonară (TBP) și tratament antiTB finalizat, diagnosticați cu boală cronică pulmonară postTB (BPTB), la care s-au urmărit afectarea funcției pulmonare (AFP) și fenotipurile BPTB.

Criteriile de includere au inclus vârsta ≥ 18 ani, istoric de minim un episod de TBP tratată, evaluare clinico-imagistică, diagnosticul BPTB, și minim o spirometrie validată.

Criterii de excludere au inclus lipsa consimțământului informat, deficitul cognitiv, lipsa de cooperare la efectuarea spirometriei, afecțiuni care reprezintă contraindicații ale spirometriei (boli cardiovasculare severe, insuficiență respiratorie cronică severă, tromboembolism, hemoptizie în ultimele 30 de zile), boli (precum bronșiectaziile, bronșita cronică, fibroza pulmonară, astmul, boala bronhopulmonară obstructivă cronică (BPOC), patologie pleurală), care au precedat primul episod declarat și tratat de TBP, comorbidități responsabile de afectarea parenchimului pulmonar, implicat a funcției ventilatorii (forme severe de infecție COVID-19, HIV, neoplazii, boli autoimune, obezitatea extremă) pentru evitarea bias-urilor în evaluarea deteriorării funcției ventilatorii.

Protocolul evaluării a inclus colectarea retrospectivă a datelor din baza de date electronice ale spitalului și din fișele de observație clinică ale pacienților cu tuberculoză pulmonară (TBP) acut-

evolutivă, anterior anului 2020, cu evaluarea prospectivă a BPTB diagnosticată după ianuarie 2020. Evaluarea cazurilor eligibile a inclus date demografice, antropometrice, clinice, imagistice, nutriționale. Evaluarea dispneei, toleranței la efort și cuantificarea desaturării la efort în funcție de distanța parcursă, s-au realizat prin *testul de mers de 6 minute (6MWT)* [72], pulsoximetrie, scala dispneei mMRC (modified Medical Research Council) [73], chestionarul standardizat CAT (COPD-Assessment Test-test de evaluare a BPOC) [74]. *Evaluarea funcției pulmonare* prin spirometrie (obligatorie la toți pacienții înrolați), a inclus definirea tiparelor de disfuncții ventilatorii (obstructive, restrictive sau mixte) și a severității afectării funcției pulmonare a inclus spirometria, difuziunea monoxidului de carbon prin membrana alveolo-capilară (DLCO) și impuls oscilometria (IOS), conform ghidurilor [75-81]:

- *disfuncția ventilatorie obstructivă (DVO)* prin raportul dintre volumul expirator maxim în prima secundă (VEMS) și capacitatea vitală forțată (CVF) sub 70%, VEMS normal sau scăzut <80%,
- *disfuncția ventilatorie restrictivă (DVR)* prin capacitatea pulmonară totală (CPT) (determinată prin tehnica DLCO) sub 80%; raportul VEMS/CVF normal sau crescut (peste 70%), CVF scăzută;
- *disfuncția ventilatorie mixtă (DVM)* prin raportul VEMS/CVF scăzut <70%, CVF și VEMS < 80%, în asociere cu DLCO scăzut (ușor între 61-75%, moderat între 41-60% și sever ≤40%);
- *boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC)* prin sindromul de obstrucție bronșică, identificat spirografic, prin raportul VEMS/CVF <0,70; absența reversibilității ≥12% la testul bronhodilatator; cu cele 4 stadii de severitate în funcție de valoarea VEMS: I- ușor (VEMS ≥ 80%), II- moderat (50%-79%), III- sever (30%-49%), IV- foarte sever (VEMS < 30%)], corespunzătoare clasificării GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) [82].

Analiza statistică făcută cu *IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* versiunea 20 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, SUA), a inclus, pe lângă statisticile descriptive ale frecvențelor, analiza de varianță, corelații, corespunzătoare unei distribuții de normalitate, analiza *Receiver Operational Characteristic*, pentru evaluarea pragului la risc al intervalului de timp dintre finalizarea tratamentului antiTB și apariția deteriorării funcției ventilatorii. Testul χ^2 a fost folosit pentru a măsura *asocierea dintre expunerea la BPTB și efectul deteriorării funcției pulmonare, BPOC, și riscul de deces, la un prag de semnificație statistică $p < 0,05$* corespunzător unui nivel de încredere de 95%.

II.4.3. Rezultate

II.4.3.1. Caracteristicile descriptive ale cohortei de studiu

Cohorta de studiu a inclus 376 pacienți adulți, cu vârsta medie $60,30 \pm 12,61$ ani, preponderent bărbați ($n=253$) și fumători ($n=239$). *Prevalența afectării funcției pulmonare (AFP)* a fost 86,17% ($n=324/376$). *Intervalul de timp predictiv pentru depistarea afectării funcției pulmonare, după un prim episod TBP tratat*, identificat prin *metoda Receiver Operating Characteristics (ROC)*, conform predictibilității ariei de sub curbă (AUC) de $0,944 \pm 0,015$ (CI95%:0,91-0,97; $p < 0,001$) a fost de 6,50 luni, cu sensibilitate de 94% și specificitate de 78% (Figura 7).

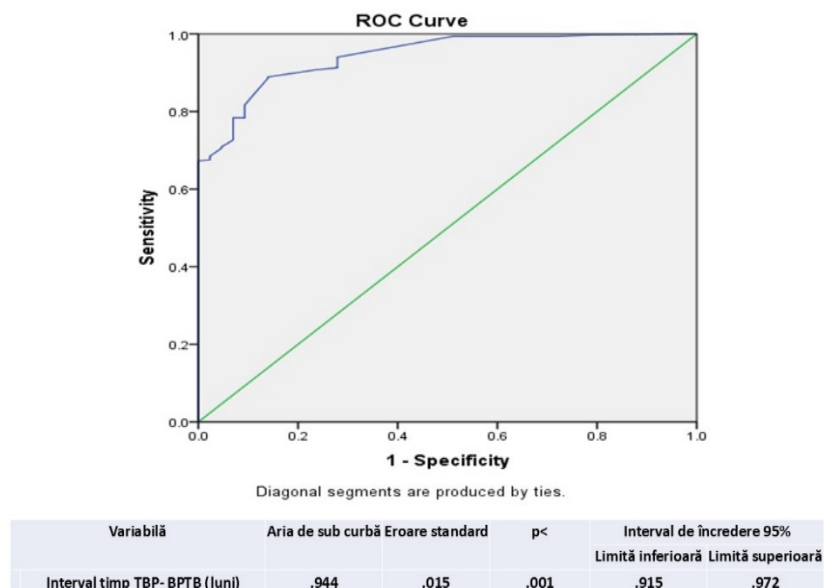


Figura 7. Evaluarea ariei de sub curbă a intervalului de timp dintre diagnosticul tuberculozei pulmonare (TBP) și boala cronică pulmonară posttuberculoasă (BPTB), prin analiza Receiver Operating Characteristic (ROC)

Vârsta medie a bolnavilor cu AFP a fost de $60,43 \pm 12,16$ ani, cu o mediană de 62 ani, cu limite între 21 și 89 ani ($p < 0,624$). Bărbații domină cohorta celor cu AFP (57,41%) (OR=2,56; CI95%: 1,41-4,64; RR=1,46; CI95%: 1,09-1,96; $\chi^2 = 10,09$; $p < 0,002$). Prevalența expunerii la fumat în cohorta BPTB a fost de 63,56% ($n=239/376$), 68,20% în subcohorta cu AFP ($n=221/324$). Riscul de deteriorare a funcției ventilatorii, la fumătorii BPTB a fost de 92,46% ($n=221/239$) versus 75,18% la nefumători ($n=103/137$) (OR=4,05; CI95%:2,18-7,51; RR=1,23; CI95%:1,11- 1,36; $\chi^2=21,77$; $p < 0,001$).

II.4.3.2.Fenotipurile bolii cronice pulmonare posttuberculoase, în funcție de compartimentul anatomic interesat, au fost clasificate în *subgrupul 1* cu leziuni sechelare parenchimotoase, de tip fibroză sau lipsă țesut pulmonar (postchirurgical), cu o prevalență de 93,88%; *subgrupul 2* cu leziuni sechelare parenchimotoase de tip țesut pulmonar distrus prin leziuni cavitare persistente $\pm$ aspergiloame intracavitar, cu o prevalență de 16,65%; *subgrupul 3* cu leziuni sechelare bronșice, cu o prevalență de 81,38%; și *subgrupul 4* cu leziuni sechelare pleurale, cu o prevalență de 93,88%. Se remarcă diferențe semnificative din punct de vedere statistic între pacienții cu și fără afectarea funcției pulmonare (AFP) în cazul leziunilor fibrotice caracteristice subgrupului 1 ($p < 0,001$), leziunilor bronșice din subgrupul 3 ($p < 0,005$) și pleurale din subgrupul 4 ($p < 0,001$). Bronșiectaziile sunt un fenotip frecvent al BPTB indiferent de asocierea AVP ($n=265/376$; 70,48%) ($p < 0,129$). Fenotipul bronșiectatic supurativ a fost asociat cu spectrul bacterian dominat de *Pseudomonas aeruginosa* și *Klebsiella pneumoniae* și spectru de antibiotic-rezistență extins la β lactamine și cefalosporine ($n=27/43$; 62,79%).

II.4.3.3.Clasificarea pattern-urilor de afectare a funcției pulmonare (AFP) a inclus deficitul ventilator mixt (DVM) ($n=138$; 36,70%), obstructiv (DVO) ($n=105$; 13,30%), restrictiv (DVR) ($n=81$;

21,54%), și boala căilor respiratorii mici (12,77%). Deficitul ventilator a fost ușor (VEMS >70%) la 33,02%; moderat (VEMS între 50-60%) la 30,56%; sever (VEMS între 35-49%) la 27,78% și foarte sever (VEMS <35%) la 8,02% dintre pacienți (Figura 8). Capacitatea de difuziune a monoxidului de carbon, prin membrana alveolo-capilară (DLCO%), a avut valori <75% din prezis, la 69,13% din bolnavii investigați (n=168/243), cu o prevalență crescută a deficitului moderat (47,96%) (Figura 9).

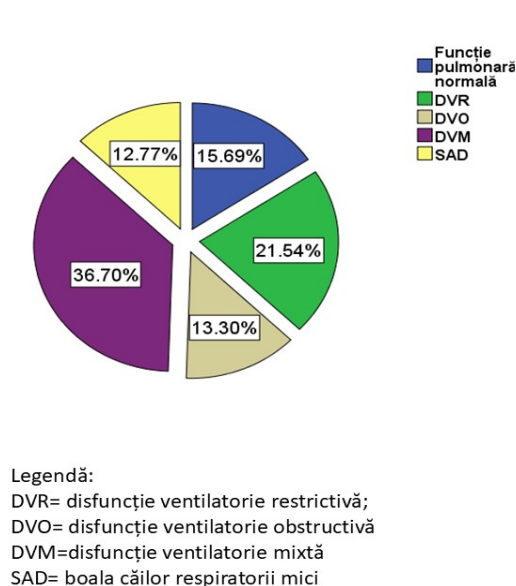


Figura 8. Structura deficitelor ventilatorii la pacienții cu boală cronică pulmonară post tuberculoasă

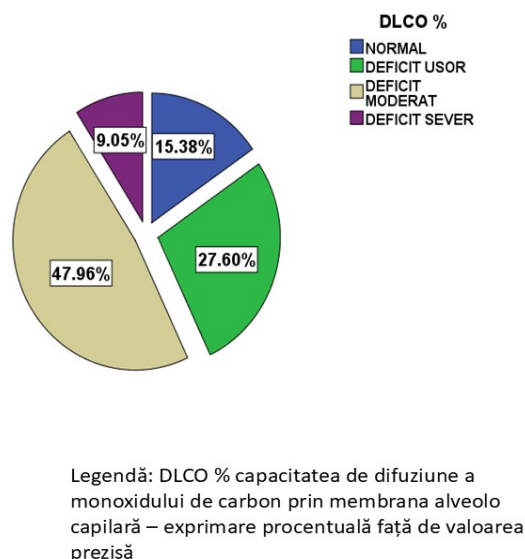


Figura 9. Structura deficitelor DLCO procentual la pacienții cu boală cronică pulmonară post tuberculoasă

II.4.3.4. Evaluarea bolii bronho-pulmonare obstructive cronice, în contextul expunerii la fumat.

Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC), *fenotip al BPTB*, a fost diagnosticată la 214 bolnavi cu afectarea funcției ventilatorii (AFP), corespunzător unei *prevalențe* de 56,91% (n=214/376), mai mari la fumători (n=162/221; 73,30%) versus nefumători (n=52/103; 50,48%) (OR= 2,69; CI95%: 1,65-4,38; RR= 1,45; CI95%: 1,18- 1,78; $\chi^2 = 16,26$; $p < 0,001$).

Cohorta TB-BPOC a inclus, 2 grupuri: 52 nefumători (NF) – TB-BPOC-NF; și 162 fumători (F) – TB-BPOC-F, la care *numărul mediu de pachete/an* a fost de $33,78 \pm 16,21$.

Vârsta pacienților cu BPOC, la momentul în care a fost diagnosticat primul episod de TBP nu a fost diferită între grupuri ($42,31 \pm 18,28$ ani versus $42,48 \pm 15,62$ ani; $p < 0,949$), dar ulterior, în momentul diagnosticării BPOC, a fost crescută la NF ($64,98 \pm 11,35$ ani) față de F ($60,44 \pm 10,26$ ani) ($p < 0,007$). *Distribuția pe sexe a bolnavilor cu TB-BPOC* evidențiază o pondere crescută a bărbaților fumători (n=130/162; 80,24%) versus nefumători (n=27/52; 51,92%) (OR= 3,46; CI95%: 1,76-6,81; RR= 1,48; CI95%: 1,14- 1,94; $\chi^2 = 13,63$; $p < 0,001$). *Femeile nefumătoare au avut o prevalență crescută a BPOC* (n=25/52; 48,07%) comparativ cu femeile fumătoare (n= 32/162; 19,75%) (OR= 3,76; CI95%: 1,93-7,33; RR= 2,43; CI95%: 1,59- 3,70; $\chi^2 = 16,08$; $p < 0,001$).

Evaluarea clinică a bolnavilor cu TB-BPOC evidențiază diferențe semnificative statistic ale senzației de constricție toracică ($p < 0,001$) și oboseală ($p < 0,031$) la nefumători.

Evaluarea imagistică a bolnavilor cu TB-BPOC relevă diferențe ale distribuției fibrozei cicatriciale ($p < 0,021$), bronșiectaziilor ($p < 0,009$), fibrotorax-ului ($p < 0,003$), mai frecvente la nefumători, comparativ cu emfizemul, mai frecvent la fumători ($p < 0,037$) (Tabelul 1).

Tabelul 1. Fenotipurile imagistice ale TB-BPOC, în funcție de expunerea la fumat

Variabilă	TB-BPOC-NF (N=52)	TB-BPOC-F (N=162)	Total N=214	OR CI95%,	χ^2	$p <$
Emfizem	18	83	101	0,50 (0,26-0,96)	4,36	0,037
Fibroză cicatricială	47	122	169	3,08 (1,14-8,28)	5,36	0,021
Fibrotorax	11	11	22	3,68 (1,49-9,09)	8,76	0,003
Bronșiectazie	43	102	146	2,81 (1,28-6,17)	6,98	0,009
Plămân distrus	11	27	38	1,34 (0,61-2,93)	0,54	0,463
Lipsă lob / lipsă plămân*	5	9	14	1,8 (0,57-5,66)	1,06	0,303

Legendă: BPOC= boală bronhopulmonară obstructivă cronică; TB= tuberculoză; NF= nefumători; F= fumători; *postchirurgical

Evaluarea funcției pulmonare, prin spirometrie, evidențiază valori medii ale capacității vitale forțate reduse la nefumători ($p < 0,001$) și ale indicelui de permeabilitate bronșică la fumători ($p < 0,002$). *Severitatea BPOC* clasificată în cele 4 stadii GOLD nu apare influențată de expunerea la fumat ($\chi^2 = 6,21$; $p < 0,400$). *Capacitatea de difuziune a gazului prin membrana alveolo-capilară (DLCO%)* este mai scăzută la fumători ($p < 0,002$). *Impuls oscilometria (IOS)* a evidențiat sindromul de rigiditate de la nivelul căilor respiratorii mici, cu fibroză și o frecvență a rezonanței (Fres) mult crescută >20 Hz în ambele subgrupuri, dar fără diferențe semnificative din punct de vedere statistic ($p < 0,733$).

Fenotipurile izolate ale TB- BPOC precum bronșita cronică și cașexia pulmonară au fost similar repartizate la nefumători (NF) și fumători (F). Emfizemul apare frecvent la F ($p < 0,038$), în contrast cu NF, la care sunt frecvente și semnificative statistic fenotipurile de fibroză cicatricială ($p < 0,021$), fibrotorax ($p < 0,003$) și bronșiectazii ($p < 0,009$). *Clusterul fenotipal* dintre bronșiectazii, fibroză și BPOC a avut un risc relativ crescut la NF ($n = 36/52$; 69,23%) comparativ cu F ($n = 33/162$; 20,37%) (OR= 8,79; CI95%: 4,36- 17,75; RR= 3,39; CI95%= 2,38- 4,84; $\chi^2=42,81$; $p < 0,001$).

II.4.3.3.Evaluarea riscului de deces

Riscul de deces în cohorta de studiu cu boală pulmonară cronică posttuberculoasă (BPTB) a fost de 11,43% ($n=43/376$), crescând la 17,52 în cohorta BPTB cu afectarea funcției ventilatorii (AFP) ($n=41/234$). Peste ½ din decesele survenite în cohorta BPTB+AFP au fost determinate de fenotipul TB-BPOC, indiferent de expunerea la fumat ($n=25/41$; 60,97%). *Prevalența mortalității în cohorta TB-BPOC, indiferent de expunerea la fumat și comorbidități*, a fost de 11,68% ($n=25/214$). *Riscul de deces*

al bolnavilor cu TB-BPOC prin forme severe și foarte severe ale BPOC (stadiile III și IV GOLD) a fost de 16,10% (n=19/118), mai crescut la NF (n=9/28; 32,14%) față de F (n=10/90; 9%) OR=3,43; CI95%: 1,23- 9,51; RR= 2,70; CI95%: 1,21-6,01; $\chi^2= 5,97$; $p< 0,015$). Bărbații nefumători cu TB-BPOC au avut un risc crescut de deces de 4 ori mai mare (27,58%) față de bărbații fumători (8,46%) (OR= 4,12; CI95%: 1,48- 11,45; RR= 3,39; CI95%: 2,38- 4,84; RR=3,26; CI95%: 1,44-7,38; $\chi^2=8,19$; $p< 0,005$).

5.4. Discuții. Constatăm în etapa finală a ciclului tuberculozei (TB), amploarea bolii pulmonare cronice posttuberculoase (BPTB), cu fenotipuri distincte, convergente cu deteriorarea funcției pulmonare, poate fi mai mare decât estimările din literatură. Acest studiu este *primul studiu de cohortă, care abordează problematica și fenotipurile BPTB, din perspectiva redefinirii bolii* [10-13] și *elaborării de standarde de evaluare* [20], la distanță de peste 3 decenii, de cercetarea făcută de C. Anastasatu și C. Didilescu [9]. BPTB este o terminologie generică, tip umbrelă, pentru o serie de complicații, clasificate în *fenotipuri*, ce pot să apară la luni sau ani distanță după finalizarea terapiei antituberculoase, și necesită o identificare precoce și o abordare multidisciplinară [2,5,7,9,10-13]. În **studiul 3**, *intervalul critic, de la diagnosticarea TBP și până la apariția BPTB*, identificat prin analiza Receiver Operational Characteristics a fost de *de 6,50 luni, cu sensibilitate de 94% și specificitate de 78%*, în contrast cu pragul de 24 luni stipulat în anii '80 [9].

Prevalența și fenotipurile BPTB nu au mai reprezentat o temă de cercetare în România, din anii '80 [9,69]. *Fenotipurile identificate în cohorta* celor 376 bolnavi spitalizați cu BPTB, au fost în ordinea descrescătoare a frecvenței: fibroza cicatricială, bronșiectaziile, boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) și fibrotoraxul, patologie puțin studiată în literatura de specialitate, care a avut o prevalență redusă, dar care se asociază cu BPOC la nefumători, rezultând un fenotip particular, cu risc crescut de deces. Există o mare heterogenitate a prevalenței deteriorării funcției ventilatorii pulmonare, investigate spirometric, cu limite între 18 și 87% [83]. Afectarea funcției pulmonare (AVP) este un fenotip frecvent al BPTB (86,17%), în cohorta de studiu, situându-se la limita superioară a valorilor menționate în ultimii ani, în literatură [84,85]. În **studiul 3**, prin spirometrie, s-au identificat toate tipurile de disfuncții ventilatorii cu preponderența deficitului mixt (36,7%), urmat de disfuncția restrictivă (21,54%) și obstructivă (13,30%). În literatura de specialitate, prevalența disfuncțiilor ventilatorii diferă în funcție de istoricul de chimiorezistență, cu oscilații între 15% pentru deficitul restrictiv și 43% pentru cel mixt [86]. În alte studii, predomină deficitul obstructiv (23-61%) [87,88]. Ca o particularitate a **studiului 3**, a fost ponderea crescută a disfuncției mixte la bolnavii nefumători cu TB-BPOC, în contrast cu disfuncția obstructivă preponderentă la fumători. Deficitul sever și foarte sever ventilator, în cohorta de studiu BPTB-AFP, a avut o prevalență de 35,8%, valoare superioară celei de 26,3% identificată, într-un studiu multicentric african [84]. *Reducerea difuziunii gazelor (DLCO)* a fost semnificativă în cohorta fumătorilor cu TB-BPOC, fiind atribuibilă, pe de o parte emfizemului pulmonar [89], frecvent întâlnit în grupul fumătorilor, și pe de altă parte fenotipului combinat dintre BPOC și fibroza pulmonară postTB, întrucât restul patologiilor, care ar fi putut

interfera rezultatele, au constituit ab initio criterii de excludere. În contrast cu fenotipul clasic al tabagismului cronic combinat cu *emfizem și BPOC*, care apare preponderent la bărbații adulți peste 40 de ani [90], există BPOC și la 25-30% dintre nefumători, oarecum egal dispersat pe sexe, prevalent la persoane tinere, asociat cu disfuncția de căi respiratorii mici, DLCO oarecum prezervat și o rată lentă de declin al funcției pulmonare [89]. TB-BPOC este atât fenotip al BPTB, dar el însăși are un spectru larg de fenotipuri [91-93]. *Fenotipurile combinate identificate la cohorta TB-BPOC* au inclus fibroza pulmonară cicatricială/ fibrotoraxul și bronșiectaziile, la nefumători; emfizemul și bronșiectaziile la fumători ($p < 0,031$).

Conform datelor din literatură, sechelele postTB cu alterare pleuro-bronho-pulmonară reziduală, post terapie antiTB, sunt responsabile de 18-80% risc de deces, iar disfuncția ventilatorie crește acest risc [14,94]. Declinul progresiv al funcției pulmonare conduce la creșterea spitalizărilor și riscului de deces [95-98]. Între 28 și 68% dintre pacienții purtători de leziuni inactive TB au risc de a dezvolta BPOC [99], iar bolnavii cu TB-BPOC au risc crescut de deces chiar în primul an de la diagnostic [100]. Riscul de deces evidențiat în **studiul 3**, în cohorta TB-BPOC, a fost de 11,68%, fiind influențat de sexul bărbătesc ($p < 0,005$), severitatea BPOC (stadiile III și IV GOLD) și multimorbiditate ($p < 0,001$). O limită a studiului în generalizarea datelor o poate reprezenta caracterul unicentric și includerea bolnavilor spitalizați. Dată fiind endemia TB din România, pacienții cu suspiciune să dezvolte BPTB sunt în orice zonă geografică, respectiv administrativă din țara noastră.

6. Concluzii generale

1. Cercetarea doctorală abordează, pentru prima dată, în România, tuberculoza pulmonară (TBP), la interfața spectrului nou definit, cu identificarea parcursului infecției și bolii de la formele incipiente la cele avansate, de la faza acută la faza cronică a bolii, cu alterări structurale polimorfe și deteriorarea funcției ventilatorii.
2. Discrepanța dintre formele incipiente, subclinice și cele avansate de boală e justificată de profilul de severitate specific morbidității spitalizate, cu o pondere crescută a confirmării bacteriologice, în contextul depistării tardive a TBP.
3. Screeningul secreției serice de γ interferon, la suspecții TBP, coroborat cu evaluarea imagistică, în dinamică, în decurs de maxim 12 luni, oferă, prin programul software RAYSCAPE, argumente care obiectivează tranziția infecției în boală incipientă. Astfel, scorul compozit multimarker al diametrului mediu al nodulilor pulmonari $\geq 9,5$ mm și antigenii TB1 și TB2-Nil $\geq 0,70$ UI/L poate anticipa și facilita, la persoanele cu infecție TB, depistarea bolii TBP într-un stadiu incipient.
4. În contextul retrospectivei pandemiei COVID-19, există o tranziție accelerată de la infecție la boala TBP și de la boală la deces, cu reducerea perioadei de supraviețuire.
5. Leziunile cavitare, depistarea tardivă, multimorbiditatea, vârsta sub 60 de ani și sexul bărbătesc au impact negativ asupra riscului de deces fizic la bolnavii cu TBP avansată.

6. Evoluția severă a TBP poate fi estimată, din prima săptămână de spitalizare, prin determinarea adenozin deaminazei serice, indicelui imuno-inflamator sistemic și a scorului de malnutriție MUST, biomarkeri prognostici ai severității bolii TBP ușor accesibili, puțin costisitori, studiați, pentru prima dată, împreună în patologia umană și în contextul bolii TBP avansate.
7. Screeningul sechelelor posttuberculoase clinico- imagistic, endoscopic și funcțional trebuie făcut precoce, la un interval optim de 6 luni, de la finalizarea tratamentului antiTB.
8. Heterogenitatea de fenotipuri izolate și combinate ale BPTB relevă ponderea crescută a prevalenței deteriorării funcției ventilatorii pulmonare, indiferent de fenotipul BPTB. Cel mai frecvent fenotip al afectării funcției pulmonare a fost disfuncția ventilatorie mixtă justificată de amploarea leziunilor fibrotice, care pot coexista și interacționa cu boala bronho-pulmonară obstructivă cronică (BPOC), în absența expunerii la fumat.
9. Acest studiu a identificat antibioticorezistența florei microbiene asociate exacerbărilor bronșiectazice postTB, fenotipuri rare ale BPTB precum sindromul rar de stenoza traheo-bronșică cu pintene cartilaginos și asocierea dintre fenotipul postTB de tip BPOC și fibrotorax, la nefumători, cu risc crescut de deces (fenotip combinat care nu a fost raportat în literatura de specialitate).
10. Evaluarea funcției pulmonare la pacientul cu BPTB trebuie efectuată prin spirometrie și metoda difuziunii gazelor prin membrana alveolo-capilară, dar și prin metoda impuls oscilometriei care are posibilitatea identificării precoce a bolii căilor respiratorii mici. Impuls oscilometria a fost folosită, pentru prima dată, în România, în cadrul unei cercetări doctorale, în evaluarea unei cohorte de bolnavi BPTB.

7. **Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei**

Cercetarea doctorală confirmă faptul că tuberculoza (TB) este o entitate complexă, care transcende paradigma clasică a importanței epidemiologiei moleculare, notificării bolii acute și curabilității episodului contagios. Rezultatele obținute din cele trei studii arată că tuberculoza pulmonară (TBP) este un proces cu evoluții variabile, de la expunere și infecție latentă, la boală activă și, ulterior, la boala pulmonară cronică post-tuberculoasă (BPTB), cu sechele structurale și funcționale.

Primele 2 studii abordează componentele spectrului TBP la suspecți și bolnavi, de la sechele inactive și infecție, cu leziuni nodulare potențial active, la formele incipiente de boală, în contrast cu cele avansate, și de la prognosticul favorabil la cel nefast, letal.

Studiul 1 a evidențiat că spectrul TBP include forme clinice distincte, de tranzit, cu profiluri epidemiologice și evolutive specifice. Monitorizarea imagistică de tip computer tomograf (CT) low dose, asistată digital prin programul software RAYSCAPE, permite evaluarea morfometrică a dinamicii lezionale la pacienții cu noduli pulmonari și suspiciune TBP. Scorul compozit multimarker, format din diametrul mediu al nodulilor pulmonari $\geq 9,5$ mm și valoarea antigenilor TB1 și TB2-Nil $\geq 0,70$ UI/L, reprezintă un instrument simplu și extrem de accesibil în depistarea bolii TBP într-un stadiu incipient.

Studiul 2 a introdus noțiunile de TBP avansată [24] și depistare tardivă [56] și a demonstrat valoarea adenozin deaminazei serice (ADAs) și a indicelui imuno-inflamator sistemic (SII) ca biomarkeri prognostici în definirea precoce a fenotipurilor de severitate [49].

Screeningul imuno-inflamator, malnutrițional MUST, coroborat cu examenul clinic, investigația imagistică, bacteriologică și moleculară, au facilitat depistarea TB incipiente și identificarea biomarkerilor prognostici ai severității și letalității formelor avansate de boală TBP. Evaluarea statusului nutrițional prin scorul de malnutriție MUST (Malnutrition Universal Screening Test), cu ajutorul calculatorului Bapen [26], a fost pentru prima dată folosită într-o cohortă largă de pacienți cu TB, în România, și reprezintă o contribuție originală a cercetării doctorale. Utilizarea tandemului ADAs+SII, în **studiul 2**, pentru identificarea pragului critic în prognoza riscului de boală severă reprezintă iarași o premieră a cercetării românești în domeniul fiziologiei [49], iar asocierea celui de al treilea pilon, scorul malnutriției MUST, potențează predictibilitatea tandemului ADAs-SII în anticiparea precoce a riscului de deces, încă din prima săptămână de la diagnosticul bolii. Este prima cercetare care abordează acești 3 biomarkeri cu valoare predictivă a riscului de deces.

Al 3-lea studiu a explorat tematica sindroamelor respiratorii posttuberculoase clasice, la aproape 40 de ani distanță de cercetarea efectuată de C. Anasastu și C. Didilescu [9], din perspectiva explorării moderne complexe imagistice și funcțional-ventilatorii.

Era epidemiologiei moleculare e umbră de balastul suferinzelor cronice. Teza de doctorat confirmă teoria că succesul microbiologic de asanare a contagiozității nu coincide cu restabilirea integrității pulmonare și nu asigură o funcție ventilatorie normală. Evaluarea complexă a funcției pulmonare prin difuziunea gazelor prin membrana alveolo-capilară (DLCO) și impuls oscilometrie (IOS) reprezintă o contribuție deosebită a cercetării doctorale, fiind folosite, pentru prima dată, în România, pentru evaluarea unei cohorte largi de bolnavi cu BPTB. **Studiul 3** a arătat că BPTB nu este un tablou uniform și static, ci se exprimă dinamic printr-o varietate de fenotipuri imagistice și funcționale. Combinațiile între fenotipurile imagistice (fibroză, cavități, bronșiectazii) și cele funcționale (obstrucție, restricție, defect mixt) au conturat profiluri clinice distincte, cu impact variabil asupra capacității de efort și calității vieții.

Printre fenotipurile particulare ale BPTB, descrise în literatura de specialitate, ***nu se regăsește clusterul fenotipic BPOC postTB și fibrotorax***, evidențiat la bărbați nefumători și corelat cu un risc crescut de deces. Fenotipul BPTB cu stenoza strânsă traheobronșică, pintene cartilaginos, lobită superioară fibroasă retractilă și BPOC a fost identificat în cercetarea doctorală și comunicat la un congres internațional [101].

Privite împreună, cele trei studii, din cadrul cercetării doctorale, demonstrează că nu există un singur tipar de evoluție, ci o diversitate de trasee, determinate de interacțiunea dintre agentul patogen, imuno-reactivitatea gazdei și contextul epidemiologic. *Contribuțiile inovative ale cercetării doctorale și aplicabilitatea rezultatelor cercetării doctorale în practica medicală includ:*

- *fenotipul pacientului adult cu TB incipientă (TBI), identificat preponderent la femei cu vârsta <60 de ani, cu risc moderat de malnutriție, predominanța multimorbidității și istoricului COVID;*
- *conceptul de TB incipientă (stadiu paucisimptomatic cu scor multimarker la risc al antigenilor TB1- și TB2-Nil plus diametrul mediu al nodulilor pulmonari, cu dinamică lezională progresivă),*
- *algoritmul diagnostic al TBI (screening CT torace asistat digital prin programul RAYSCAPE în dinamică pentru surprinderea virajului progresiv lezional la suspecții cu noduli pulmonari, test IGRA cantitativ pozitiv și scor multimarker la risc);*
- *fenotipul bolnavului adult cu risc de evoluție severă și risc de deces identificat preponderent la bărbați <60 de ani, diagnosticat tardiv cu leziuni cavitare, cu bacteriologie pozitivă în microscopie, depistat cu adenzin deaminaza serică (ADAs) $\geq 30,50$ UI/L, indice imuno-inflamator sistemic (SII) ≥ 902 și scor MUST ≥ 4 ;*
- *algoritmul de evaluare a pacientului cu TBP avansată prin evaluarea statusului nutrițional cu estimarea kilogramelor pierdute, greutatea avută înainte și după scăderea în greutate; folosirea calculatorului Bapen [26] pentru calculul scorului și riscului de malnutriție cu ajutorul instrumentului universal de screening al malnutriției MUST; determinarea adenzin deaminazei serice (ADA) și a hemoleucogramei cu formulă leucocitară pentru calcularea indicelui imuno-inflamator sistemic prin formula de calcul (neutrofile x trombocite)/ limfocite.*
- *algoritmul de evaluare precoce a BPTB, la 6 luni de la finalizarea terapiei antiTB, prin metode clinico- imagistice și explorarea funcției ventilatorii prin spirometrie $\pm$ DLCO și IOS;*
- *fenotipul TB-BPOC la nefumători (NF) identificat la femei vârstnice, caracterizat prin severitatea BPOC, cu risc crescut de deces la bărbați, fenotip ce trebuie suspectat la pacienții cu BPTB și pattern clinic dominat de constricția toracică, pattern funcțional de tip disfuncție ventilatorie mixtă și DLCO% <75%, pattern imagistic distinct fibrotic, în care fibrotoraxul și bronșiectaziile sunt componente particulare ale overlap-ului cu BPOC.*

Pentru identificarea precoce și abordarea complexă a fenotipurilor TBP și BPTB, sunt necesare protocoale optimizate diagnostice și terapeutice de prevenire a cronicizării, protocoale integrate în context epidemiologic molecular, clinic și morfo-funcțional.

Bibliografie

1. ECDC Surveillance Report 2025. Tuberculosis Surveillance and Monitoring in Europe, 2025. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/TB-2025-Surveillance-report.pdf>
2. Nasta M, Brill A. Tuberculoza. Vol I, Ed Medicală, București, 1957.
3. Esmail H, Macpherson L, Coussens AK, Houben RMGJ. Mind the gap - Managing tuberculosis across the disease spectrum. EBioMedicine. 2022; 78:103928.
4. Arghir OC, Popescu GG, Marica C. Tuberculoza- Curs . Ed.Bucuresti, 2015.
5. Marica C, Didilescu C, Murgoci G, Tănăsescu M, Arghir O. Compendiu de tuberculoză. Ed.Curtea Veche, București, 2011.

6. Migliori GB, Ong CWM, Petrone L, D'Ambrosio L, Centis R, Goletti D. The definition of tuberculosis infection based on the spectrum of tuberculosis disease. *Breathe (Sheff)*. 2021; 17(3):210079.
7. Yadav S, Rawal G. Understanding the Spectrum and Management of Post-Tuberculosis Lung Disease: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2024; 16(6):e63420.
8. Xpert MTB/RIF Implementation Manual: Technical and Operational 'How-To'; Practical Considerations. Geneva: World Health Organization; 2014. 6, Case definitions and patient registration. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK254327/>
9. Anastasatu C, Didilescu C. Sindroamele respiratorii post-tuberculoase. Ed Medicală, București, 1987, 3-251.
10. Chakaya J., Kirenga B. & Getahun H. Long term complications after completion of pulmonary tuberculosis treatment: A quest for a public health approach. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2016; 3:10–12.
11. Allwood BW, van der Zalm MM, Amaral AFS, Byrne A, Datta S, Egere U, Evans CA, Evans D, Gray DM, Hoddinott G, Ivanova O, Jones R, Makanda G, Marx FM, Meghji J, Mpagama S, Pasipanodya JG, Rachow A, Schoeman I, Shaw J, Stek C, van Kampen S, von Delft D, Walker NF, Wallis RS, Mortimer K. Post-tuberculosis lung health: perspectives from the First International Symposium. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020; 24(8):820-828.
12. Mpagama SG, Msaji KS, Kaswaga O, Zurba LJ, Mbelele PM, Allwood BW, Ngungwa BS, Kisonga RM, Lesosky M, Rylance J, Mortimer K. The burden and determinants of post-TB lung disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2021; 25(10):846-853.
13. Visca D, Centis R, Munoz-Torrico M, Pontali E. Post-tuberculosis sequelae: the need to look beyond treatment outcome. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020; 24(8):761-762.
14. Ranzani OT, Rodrigues LC, Bombarda S, Minto CM, Waldman EA, Carvalho CRR. Long-term survival and cause-specific mortality of patients newly diagnosed with tuberculosis in São Paulo state, Brazil, 2010-15: a population-based, longitudinal study. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(1):123-132.
15. Reis-Santos B, Rocha MS. Tuberculosis: an instrument of early mortality in life course. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(1):11-12.
16. Chung KP, Chen JY, Lee CH, Wu HD, Wang JY, Lee LN, Yu CJ, Yang PC; TAMI Group. Trends and predictors of changes in pulmonary function after treatment for pulmonary tuberculosis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011; 66(4):549-556.
17. Gandhi K, Gupta S, Singla R. Risk factors associated with development of pulmonary impairment after tuberculosis. *Indian J Tuberc*. 2016; 63(1):34-38.
18. Cupido G, Günther G. Post tuberculosis lung disease and tuberculosis sequelae: A narrative review. *Indian J Tuberc*. 2024; 71(1):64-72.
19. Singla R, Mallick M, Mrigpuri P, Singla N, Gupta A. Sequelae of pulmonary multidrug-resistant tuberculosis at the completion of treatment. *Lung India*. 2018; 35(1):4-8.
20. Migliori GB, Marx FM, Ambrosino N, Zampogna E, Schaaf HS, van der Zalm MM, Allwood B, Byrne AL, Mortimer K, Wallis RS, Fox GJ, Leung CC, Chakaya JM, Seaworth B, Rachow A, Marais BJ, Furin J, Akkerman OW, Al Yaquobi F, Amaral AFS, Borisov S, Caminero JA, Carvalho ACC, Chesov D, Codecasa LR, Teixeira RC, Dalcolmo MP, Datta S, Dinh-Xuan AT, Duarte R, Evans CA, García-García JM, Günther G, Hoddinott G, Huddart S, Ivanova O, Laniado-Laborín R, Manga S, Manika K, Mariandyshev A, Mello FCQ, Mpagama SG, Muñoz-Torrico M, Nahid P, Ong CWM, Palmero DJ, Piubello A, Pontali E, Silva DR, Singla R, Spanevello A, Tiberi S, Udwadia ZF, Vitacca M, Centis R, D'Ambrosio L, Sotgiu G, Lange C, Visca D. Clinical standards for the assessment, management and rehabilitation of post-TB lung disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2021; 25(10):797-813.

21. Barry CE 3rd, Boshoff HI, Dartois V, Dick T, Ehrt S, Flynn J, Schnappinger D, Wilkinson RJ, Young D. The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the biology and intervention strategies. *Nat Rev Microbiol*. 2009; 7(12):845-855.
22. Dheda K, Migliori GB. New framework to define the spectrum of tuberculosis. *Lancet Respir Med*. 2024; 12(6):426-428.
23. Buonsenso D, Sali M, Focarelli B, Onesimo R, Palucci I, Delogu G, Valentini P. The tuberculosis spectrum: Translating basic research into pediatric clinical practice. *Med Hypotheses*. 2020; 141:108091.
24. Wallace RM, Kammerer JS, Iademarco MF, Althomsons SP, Winston CA, Navin TR. Increasing proportions of advanced pulmonary tuberculosis reported in the United States: are delays in diagnosis on the rise? *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180(10):1016-1022.
25. World Health Organization WHO. Definitions and reporting framework for tuberculosis - 2013 revision. Geneva: World Health Organization; 2013.
https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/79199/9789241505345_eng.pdf?sequence=1
26. Elia M. The “MUST” Report. Nutritional Screening of Adults: A Multidisciplinary Responsibility. Development and Use of the “Malnutrition Universal Screening Tool” (‘MUST’) for Adults. BAPEN; Redditch, UK: 2003. Chairman of MAG and Editor Advancing Clinical Nutrition, a Standing Committee of BAPEN.
27. Ghid Metodologic din 31 martie 2022 de implementare a programului național de prevenire, supraveghere și control al tuberculozei și altor micobacterioze. *Publ Monitorul Oficial nr 326 bis din 4 aprilie 2022*. [online]. <https://legislatie.just.ro/Public/DetaliiDocument/297973>
28. Ghid Național Managementul tuberculozei drog rezistente. Societatea Română de Pneumologie. 2023. <https://srp.ro/ghiduri/GHID%20MDR%202023.pdf>
29. Skou FS, Fortin M, Guthrie B, Nunes BP, Miranda JJ, Boyd CM, Pati S, Mtenga S, Smith SM. Multimorbidity. *Nat Rev Dis Primers*. 2022; 8(14):48.
30. Kiazzyk S, Ball TB. Latent tuberculosis infection: An overview. *Can Commun Dis Rep*. 2017; 43(3-4):62-66.
31. Achkar JM, Jenny-Avital ER. Incipient and subclinical tuberculosis: defining early disease states in the context of host immune response. *J Infect Dis*. 2011; 204(Suppl 4):S1179-1186.
32. Behr MA, Kaufmann E, Duffin J, Edelstein PH, Ramakrishnan L. Latent Tuberculosis: Two Centuries of Confusion. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021; 204(2):142-148.
33. Drain PK, Bajema KL, Dowdy D, Dheda K, Naidoo K, Schumacher SG, Ma S, Meermeier E, Lefwinsohn DM, Sherman DR. Incipient and Subclinical Tuberculosis: a Clinical Review of Early Stages and Progression of Infection. *Clin Microbiol Rev*. 2018; 31(4):e00021-18.
34. Zaidi SMA, Coussens AK, Seddon JA, Kredo T, Warner D, Houben RMGJ, Esmail H. Beyond latent and active tuberculosis: a scoping review of conceptual frameworks. *The Lancet*, 2023; 66:102332.
35. Mnyambwa NP, Philbert D, Kimaro G, Wandiga S, Kirenga B, Mmbaga BT, Muttamba W, Najjingo I, Walusimbi S, Nuwarinda R, Okelloh D, Semvua H, Ngocho J, Senkoro M, Stephen O, Castelnovo B, Wilfred A, Mgina E, Sanga C, Aman F, Kahwa A, Mfinanga S, Ngadaya E. Gaps related to screening and diagnosis of tuberculosis in care cascade in selected health facilities in East Africa countries: A retrospective study. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2021; 25:100278.
36. Shah HD, Nazli Khatib M, Syed ZQ, Gaidhane AM, Yasobant S, Narkhede K, Bhavsar P, Patel J, Sinha A, Puwar T, Saha S, Saxena D. Gaps and Interventions across the Diagnostic Care Cascade of TB Patients at the Level of Patient, Community and Health System: A Qualitative Review of the Literature. *Trop Med Infect Dis*. 2022; 7(7):136.

37. World Health Organization. WHO Global tuberculosis report 2024
<https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024>
38. Fildan AP, **Arghir IA**, Popescu GG, Matei C, Nemes RM, Tofolean D, Dantes E, Pop CS, Cambrea SC. The Prevalence and Spectrum of Mycobacterium Tuberculosis Chemoresistance among TB Patients. *Farmacia*. 2020; 68(1):129-134.
39. Ding C, Hu M, Guo W, Hu W, Li X, Wang S, Shangguan Y, Zhang Y, Yang S, Xu K. Prevalence trends of latent tuberculosis infection at the global, regional, and country levels from 1990-2019. *Int J Infect Dis*. 2022; 122:46-62.
40. Popescu GG, Moisoiu A, Fildan AP, Tofolean DE, **Arghir IA**, Ion I, Arghir OC. Genexpert rapid detection of rifampicin resistance among patients with pulmonary tuberculosis. *Rom Biotechnol Lett*. 2021; 26(1): 2283-2288.
41. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, Compher C, Correia I, Higashiguchi T, Holst M, Jensen GL, Malone A, Muscaritoli M, Nyulasi I, Pirlich M, Rothenberg E, Schindler K, Schneider SM, de van der Schueren MA, Sieber C, Valentini L, Yu JC, Van Gossum A, Singer P. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr*. 2017; 36(1):49-64.
42. Ockenga J, Fuhse K, Chatterjee S, Malykh R, Rippin H, Pirlich M, Yedilbayev A, Wickramasinghe K, Barazzoni R. Tuberculosis and malnutrition: The European perspective. *Clin Nutr*. 2023; 42(4):486-492.
43. **Arghir I**, Ion I, Dantes E, Fildan Ap, Tofolean D, Cambrea S, Babu L, Arghir OC. Severe COVID-19 Associated with Advanced Forms of Pulmonary TB Disease in an Endemic Area of Romania. *Chest*. 2022; 161(6):A342.
44. Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar I, D'Ambrosio L, de Vries G, Diel R, Douglas P, Falzon D, Gaudreau MA, Goletti D, González Ochoa ER, LoBue P, Matteelli A, Njoo H, Solovic I, Story A, Tayeb T, van der Werf MJ, Weil D, Zellweger JP, Abdel Aziz M, Al Lawati MR, Aliberti S, Arrazola de Oñate W, Barreira D, Bhatia V, Blasi F, Bloom A, Bruchfeld J, Castelli F, Centis R, Chemtob D, Cirillo DM, Colorado A, Dadu A, Dahle UR, De Paoli L, Dias HM, Duarte R, Fattorini L, Gaga M, Getahun H, Glaziou P, Gogvadze L, Del Granado M, Haas W, Järvinen A, Kwon GY, Mosca D, Nahid P, Nishikiori N, Noguer I, O'Donnell J, Pace-Asciak A, Pompa MG, Popescu GG, Robalo Cordeiro C, Rønning K, Ruhwald M, Sculier JP, Simunović A, Smith-Palmer A, Sotgiu G, Sulis G, Torres-Duque CA, Umeki K, Uplekar M, van Weezenbeek C, Vasankari T, Vitillo RJ, Voniatos C, Wanlin M, Raviglione MC. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *Eur Respir J*. 2015; 45(4):928-952.
45. Conlon BA, Law WR. Macrophages are a source of extracellular adenosine deaminase-2 during inflammatory responses. *Clin Exp Immunol*. 2004; 138(1):14-20.
46. Zhuang L, Yang L, Li L, Ye Z, Gong W. Mycobacterium tuberculosis: immune response, biomarkers, and therapeutic intervention. *MedComm (2020)*. 2024; 5(1):e419.
47. Soedarsono S, Prinasetyo KWAI, Tanzilia M, Nugraha J. Changes of serum adenosine deaminase level in new cases of pulmonary tuberculosis before and after intensive phase treatment. *Lung India*. 2020; 37(2):126-129.
48. Binesh F, Jalali H, Zare MR, Behravan F, Tafti AD, Behnaz F, Tabatabaee M, Shahcheraghi SH. Diagnostic value of sputum adenosine deaminase (ADA) level in pulmonary tuberculosis. *Germes*. 2016; 6(2):60-5.
49. **Arghir IA**, Arghir OC, Otelea MR, Andronache IT, Ion I. Adenosine Deaminase and Systemic Immune Inflammatory Index-A Biomarker Duet Signature of Pulmonary Tuberculosis Severity. *Medicina (Kaunas)*. 2025; 61(6):1096.

50. Liu J, Li S, Zhang S, Liu Y, Ma L, Zhu J, Xin Y, Wang Y, Yang C, Cheng Y. Systemic immune-inflammation index, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio can predict clinical outcomes in patients with metastatic non-small-cell lung cancer treated with nivolumab. *J Clin Lab Anal.* 2019; 33(8):e22964.
51. Mangoni AA, Zinellu A. The diagnostic role of the systemic inflammation index in patients with immunological diseases: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med.* 2024; 24(1):27.
52. Zhong JH, Huang DH, Chen ZY. Prognostic role of systemic immune-inflammation index in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017; 8(43):75381-75388.
53. Kerget B, Afşin DE, Aksakal A. The role of systemic immune-inflammation index (SII) in the differential diagnosis of granulomatous and reactive LAP diagnosed by endobronchial ultrasonography. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2023; 40(3):e2023038.
54. Fois AG, Paliogiannis P, Scano V, Cau S, Babudieri S, Perra R, Ruzzittu G, Zinellu E, Pirina P, Carru C, Arru LB, Fancellu A, Mondoni M, Mangoni AA, Zinellu A. The Systemic Inflammation Index on Admission Predicts In-Hospital Mortality in COVID-19 Patients. *Molecules.* 2020; 25(23):5725.
55. Karaaslan, T.; Karaaslan, E. Predictive Value of Systemic Immune-inflammation Index in Determining Mortality in COVID-19 Patients. *J Crit Care Med (Targu Mures).* 2022, 8(3):156-164.
56. Ahmad Z, Zubair I, Ahmad S, Zuber N, Salar W. Reasons and extent of delay in the diagnosis of pulmonary tuberculosis after the appearance of symptoms. *J Family Med Prim Care.* 2024 May;13(5):1683-1687.
57. Salmanzadeh S, Tavakkol H, Bavieh K, Alavi SM. Diagnostic Value of Serum Adenosine Deaminase (ADA) Level for Pulmonary Tuberculosis. *Jundishapur J Microbiol.* 2015; 8(3):e21760.
58. Barua R, Hossain M. Adenosine Deaminase in Diagnosis of Tuberculosis: A Review. *Anwer Khan Mod Med Coll J.* 2014; 5(2), 43–48.
59. Verma M, Narang S, Moonat A, Verma A. Study of adenosine deaminase activity in pulmonary tuberculosis and other common respiratory diseases. *Indian J Clin Biochem.* 2004;19(1):129-131.
60. Saini V, Lokhande B, Jaswal S, Aggarwal D, Garg K, Kaur J. Role of serum adenosine deaminase in pulmonary tuberculosis. *Indian J Tuberc.* 2018; 65(1):30-34.
61. Pandey R, Tamrakar D, Jaiswal S, Sharma A, Koju S, Duwal S. R, Sharma I, Jayaswal R. P, Pankaj P. P. Serum Adenosine Deaminase: A Novel Biomarker Tool For The Diagnosis Of Tuberculosis. *Biosci Biotechnol Res Asia,* 2016; 13(1).
62. Jadhav AA, Kumar A, Khurana AK, Kanwar JR, Kotnis A, Lokhande SL. Diagnostic Accuracy of Adenosine Deaminase Levels in Peripheral Blood Lymphocyte of Patients with Pulmonary Tuberculosis. *Ann Afr Med.* 2025. French, English. doi: 10.4103/aam.aam_212_24.
63. Rokayan SA. Serum adenosine deaminase activity and its isoenzyme in patients treated for tuberculosis. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2003; 13(1):11-4.
64. Miyata S, Tanaka M, Ihaku D. The prognostic significance of nutritional status using malnutrition universal screening tool in patients with pulmonary tuberculosis. *Nutr J.* 2013; 12:42.
65. Miyata S, Tanaka M, Ihaku D. Usefulness of the Malnutrition Screening Tool in patients with pulmonary tuberculosis. *Nutrition.* 2012; 28(3):271-274.
66. Maleche-Obimbo E, Odhiambo MA, Njeri L, Mburu M, Jaoko W, Were F, Graham SM. Magnitude and factors associated with post-tuberculosis lung disease in low- and middle-

- income countries: A systematic review and meta-analysis. *PLOS Glob Public Health*. 2022; 2(12):e0000805.
67. Anno H, Tomaszewski JF. Studies on the impairment of respiratory function in pulmonary tuberculosis. *Am Rev Tuberc*. 1955; 71(3, Part 1):333-348.
 68. Gaensler EA, Lindgren I. Chronic bronchitis as an etiologic factor in obstructive emphysema; preliminary report. *Am Rev Respir Dis*. 1959; 80(1, Part 2):185-93.
 69. **Arghir IA**, Arghir OC, Andronache IT, Ion I. Spectrum of Post Tuberculosis Chronic Lung Disease in Patients with Previous Bacteriologically Confirmed Pulmonary Tuberculosis. *Curr Health Sci J*. 2025; 51(2): 279-288; DOI: 10.12865/CHSJ.51.02.13.
 70. Allwood B, van der Zalm M, Makanda G, Mortimer K; Steering Committee of the First International Post-Tuberculosis Symposium. The long shadow post-tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2019; 19(11):1170-1171.
 71. Allwood BW, Byrne A, Meghji J, Rachow A, van der Zalm MM, Schoch OD. Post-Tuberculosis Lung Disease: Clinical Review of an Under-Recognised Global Challenge. *Respiration*. 2021; 100(8):751-763.
 72. American Thoracic Society Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166(1):111-117. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(10):1185.
 73. Sunjaya A, Poulos L, Reddel H, Jenkins C. Qualitative validation of the modified Medical Research Council (mMRC) dyspnoea scale as a patient-reported measure of breathlessness severity. *Respir Med*. 2022; 203:106984.
 74. Jones P, Harding G, Wiklund I, Berry P, Leidy N. Improving the process and outcome of care in COPD: development of a standardised assessment tool. *Prim Care Respir J*. 2009; 18(3):208-215.
 75. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J; ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005; 26(2):319-338.
 76. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, Hallstrand TS, Kaminsky DA, McCarthy K, McCormack MC, Oropez CE, Rosenfeld M, Stanojevic S, Swanney MP, Thompson BR. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 200(8):e70-e88.
 77. Graham BL, Brusasco V, Burgos F, Cooper BG, Jensen R, Kendrick A, MacIntyre NR, Thompson BR, Wanger J. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2017; 49(1):1600016. Erratum in: *Eur Respir J*. 2018;52(5):1650016.
 78. King GG, Bates J, Berger KI, Calverley P, de Melo PL, Dellacà RL, Farré R, Hall GL, Ioan I, Irvin CG, Kaczka DW, Kaminsky DA, Kurosawa H, Lombardi E, Maksym GN, Marchal F, Oppenheimer BW, Simpson SJ, Thamrin C, van den Berge M, Oostveen E. Technical standards for respiratory oscillometry. *Eur Respir J*. 2020; 55(2):1900753.
 79. Kaminsky DA, Simpson SJ, Berger KI, Calverley P, de Melo PL, Dandurand R, Dellacà RL, Farah CS, Farré R, Hall GL, Ioan I, Irvin CG, Kaczka DW, King GG, Kurosawa H, Lombardi E, Maksym GN, Marchal F, Oostveen E, Oppenheimer BW, Robinson PD, van den Berge M, Thamrin C. Clinical significance and applications of oscillometry. *Eur Respir Rev*. 2022; 31(163):210208.
 80. Dantescu E, Andrei DG, **Arghir IA**, Ciociodei SL, Cioroiu I, Cîrjăliu RE, Gherca S, Ghițulescu I, Lupșă S, Pîslan V, Pohrib I, Stanciu IV, Ștefan CA, Ștefănescu F. Explorarea paraclinică a aparatului respirator. Note de curs. Ed Pro Universitaria, 2021; Capitolul 4:171-192.

81. Budin CE, Nemeş RM, Ianoşi ES. Explorările funcţionale aplicaţii practice, cazuri clinice. Ed Pro Universitaria, 2023:11-27.
82. Lin JS, Webber EM, Thomas RG. Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Targeted Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2022 May. (Evidence Synthesis, No. 215.) Table 1, Classification of COPD as Defined by Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580644/table/ch1.tab1/>
83. Taylor J, Bastos ML, Lachapelle-Chisholm S, Mayo NE, Johnston J, Menzies D. Residual respiratory disability after successful treatment of pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2023; 59:101979.
84. Mkoiko P, Naidoo S, Mbanga LC, Nomvete F, Muloiwa R, Dlamini S. Chronic lung disease and a history of tuberculosis (post-tuberculosis lung disease): Clinical features and in-hospital outcomes in a resource-limited setting with a high HIV burden. *S Afr Med J*. 2019; 109(3):169-173.
85. Rachow A, Ivanova O, Bakuli A, Khosa C, Nhassengo P, Owolabi O, Jayasooriya S, Ntinginya NE, Sabi I, Rassool M, Bennet J, Niemann S, Mekota AM, Allwood BW, Wallis RS, Charalambous S, Hoelscher M, Churchyard G. Performance of spirometry assessment at TB diagnosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2023; 27(11):850-857.
86. Ivanova O, Hoffmann VS, Lange C, Hoelscher M, Rachow A. Post-tuberculosis lung impairment: systematic review and meta-analysis of spirometry data from 14 621 people. *Eur Respir Rev*. 2023 Apr 19;32(168):220221.
87. Gaensler EA, Lindgren I. Chronic bronchitis as an etiologic factor in obstructive emphysema; preliminary report. *Am Rev Respir Dis*. 1959; 80(1, Part 2):185-93.
88. Sinder GL, Doctor L, Demas TA. Obstructive airway disease in patients with treated pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1971; 103: 625- 640.
89. Salzman SH. Which pulmonary function tests best differentiate between COPD phenotypes? *Respir Care*. 2012; 57(1):50-57;
90. Friedlander AL., Lynch D, Dyar LA, Bowler RP. Phenotypes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *COPD: J Chron Obstr Pulm Dis*. 2007; 4 (4): 355–84.
91. Kakavas S, Kotsiou OS, Perlikos F, Mermiri M, Mavrovounis G, Gourgoulisanis K, Pantazopoulos I. Pulmonary function testing in COPD: looking beyond the curtain of FEV1. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2021; 31(1):23.
92. Byrne A, Al-Hindawi Y, Plit M, Yeung L, Rigava S, King M, Ng K, Mungovan SF. The prevalence and pattern of post tuberculosis lung disease including pulmonary hypertension from an Australian TB service; a single-centre, retrospective cohort study. *BMC Pulm Med*. 2025; 25:84
93. Fortis S, Georgopoulos D, Tzanakis N, Sciurba F, Zabner J, Comellas AP. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and COPD-like phenotypes. *Front Med (Lausanne)*. 2024; 11:1375457.
94. Ratnakumar S, Hayward SE, Denny EK, Goldsmith LP, Evans R, Checkley W, Goletti D, Ong CWM, Gotowiec M, Zhu J, Friedland JS, Porter JC. Post-pulmonary tuberculosis lung function: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2025; 13(6):e1020-e1029.
95. Ranzani OT, Rodrigues LC, Bombarda S, Minto CM, Waldman EA, Carvalho CRR. Long-term survival and cause-specific mortality of patients newly diagnosed with tuberculosis in São Paulo state, Brazil, 2010-15: a population-based, longitudinal study. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(1):123-132.
96. Choi JY. Pathophysiology, clinical manifestation, and treatment of tuberculosis-associated chronic obstructive pulmonary disease: a narrative review. *Ewha Med J*. 2025; 48(2):e24.

97. Jiang Z, Dai Y, Chang J, Xiang P, Liang Z, Yin Y, Shen Y, Wang R, Qiongda B, Chu H, Li N, Gai X, Liang Y, Sun Y. The Clinical Characteristics, Treatment and Prognosis of Tuberculosis-Associated Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Protocol for a Multicenter Prospective Cohort Study in China. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2024; 19:2097-2107.
98. Choi H, Han K, Jung JH, Park SH, Kim SH, Kang HK, Sohn JW, Shin DW, Lee H. Long-Term Mortality of Tuberculosis Survivors in Korea: A Population-based Longitudinal Study. *Clin Infect Dis*. 2023; 76(3):e973-e981.
99. Fan H, Wu F, Liu J, Zeng W, Zheng S, Tian H, Li H, Yang H, Wang Z, Deng Z, Peng J, Zheng Y, Xiao S, Hu G, Zhou Y, Ran P. Pulmonary tuberculosis as a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med*. 2021; 9(5):390.
100. Sershen CL, Salim T, May EE. Investigating the comorbidity of COPD and tuberculosis, a computational study. *Front Syst Biol*. 2023; 3:940097.
101. **Arghir I**, Ion I, Cioti C, Fildan A, Arghir O. Heterogenous Chronic Posttuberculosis Lung Disease Associated a Rare Cartilaginous Endobronchial Involvement. Case Report. *European Journal of Case Reports in Internal Medicine Abstract Book ECIM 2023*; 1056; Submission 2151: 488; DOI: 10.12890/2023_V10Sup1.