

**RECEȚIONAT**

Agenția Națională pentru Cercetare  
și Dezvoltare \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ 2022

**AVIZAT**

Secția AȘM \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ 2022

**RAPORT ȘTIINȚIFIC ANUAL**

**privind implementarea proiectului din cadrul Programului de Stat (2020-2023)**

**“Particularitățile recidivei tuberculozei pulmonare”**

**cifrul proiectului: 20.80009.8007.23**

Prioritatea Strategică I. Sănătate

Directorul organizației

Doina RUSU

\_\_\_\_\_

Consiliul științific

Constantin IAVORSCHI

\_\_\_\_\_

Conducătorul proiectului

Elena TUDOR

\_\_\_\_\_

LȘ

Chișinău 2022

## 1. Scopul etapei anuale conform proiectului depus la concurs

Particularitati microbiologice, clinice și de tratament ale recidivei tuberculozei pulmonare.

## 2. Obiectivele etapei anuale

1. Particularitati clinice și de tratament ale recidivei tuberculozei pulmonare.
2. Aspecte microbiologice și imunogenetice ale recidivei tuberculozei pulmonare.

## 3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor etapei anuale

1. A studia particularitățile clinice și de tratament ale recidivei tuberculozei pulmonare.
2. A studia aspectele microbiologice ale recidivei tuberculozei pulmonare.
3. Determinarea factorului imunogenetic în dezvoltarea tuberculozei.

## 4. Acțiunile realizate pentru atingerea scopului și obiectivelor etapei anuale

1. S-a studiat particularitățile clinice și de tratament ale recidivei tuberculozei pulmonare în 233 de cazuri, dintre care: recidivă din caz nou 184 cazuri, recidivă din recidivă – 49 de cazuri. Bărbați 183 cu vârsta medie  $46 \pm 0,72$  ani, femei - 50, cu vârsta medie  $47 \pm 0,72$  ani. Din teritoriul urban 60 de cazuri și 176 de cazuri din teritoriu rural. Datele obținute au fost completate cu date din Sistemul Informațional de Monitorizare și Evaluare a Tuberculozei și datele obținute din teritorii.
2. Aspectele microbiologice ale recidivei tuberculozei pulmonare au fost cercetate prin analiza datelor de rezistență a *M. tuberculosis* în 174 de cazuri.
3. Pentru realizarea cercetărilor imunogenetice s-a studiat: activitatea funcțională și metabolismul neutrofilelor au fost studiate la 82 pacienți, inclusiv: 1) lot de bază (41 bolnavi cu recidivă a tuberculozei pulmonare și 2) lotul de control (41 bolnavi cu tuberculoză pulmonară fără recidivă). Examinarea pacienților s-a efectuat până și după faza intensivă a tratamentului. S-a determinat nivelul de fagocite capabile de fagocitoză - neutrofile (NF – numărul fagocitar), activitatea fagocitară a neutrofilelor a fost evaluată prin studierea indicelui fagocitar – IF, activitatea funcțională (de digere) a neutrofilelor s-a evaluat prin testul NBT. În neutrofile s-a determinat activitatea fosfatazei acide (FAC), activitatea fosfatazei alcaline (FAL) și activitatea lactatdehidrogenazei.
4. Pentru studierea corelării polimorfismelor genei *NFKB1* și *STAT4* cu tuberculoza pulmonară în populația Republicii Moldova s-a examinat polimorfismele: -94delATTG în *NFKB1*, s7574865 și rs897200 în *STAT4*. Studiu de asociere caz-control a genelor candidate. S-a inclus lotul de bază 272 de bolnavi de tuberculoză pulmonară fără legătură de rudenie (120 - femei și 152 - bărbați) și lotul de control: 251 de persoane sănătoase din focarul de tuberculoză fără legătură de rudenie (150 - femei și 101 - bărbați). Metodele de genotipizare utilizate: reacție în lanț a polimerazei (PCR), polimorfism de lungime a fragmentului de restricție (RFLP), electroforeză. Analiza datelor: Testul  $\chi^2$  pentru echilibrul Hardy-Weinberg folosind programul SNPstats; Analiza de asociere cu regresia logistică folosind programul SNPstats;

## 5. Rezultatele obținute

Conform datelor obținute, 79% (184) cazuri ai fost cu recidivă a tuberculozei (TB) din caz nou de tuberculoză și 21% (49) din cazuri de tuberculoză cu recidivă în anamnestice. Din cazurile cu recidivă din recidivă 75,5% sunt fost cu 2 recidive în anamnestice, 22,4% cu 3 recidive și 2,1% cu o recidivă. În 142(60,9%) de cazuri recidiva TB s-a dezvoltat în mai mult de 5 ani cu durată medie de dezvoltare de  $147 \pm 8,94$  luni. În termen de mai puțin de 5 ani s-a dezvoltat recidiva în 91 (39,1%) de cazuri, în medie  $37 \pm 8,94$  luni. Din caz nou recidiva TB în 67,9% s-a dezvoltat în termen de peste 5 ani, în cazurile de recidivă din recidivă în 65,4% s-a dezvoltat în termen de mai puțin de 5 ani. În total, durata medie de dezvoltare a recidivelor este de  $109 \pm 7,19$  luni. Cu privire la starea socială a pacienților cu recidivă a TB pulmonară, s-a determinat a fi complexă. Repartizarea pacienților în funcție de dezvoltarea recidivei și de tipul de activitate (muncă, student, pensionar, șomer etc.) s-a constatat că în lotul cu recidive din caz nou a predominat neagjați în câmpul muncii 43,5%, pacienți cu dezabilități au predominat în cazurile cu recidivă din recidivă în 29,8% cazuri. În toate cazurile a predominat forma clinică infiltrativă 86,8% cazuri. Câte un caz a fost cu recidivă - pleurezie TB, spondilită TB și TB a țesuturilor moi. Aceste forme de recidivă a fost din TB caz nou. Toate cazurile studiate au fost cu faza evolutivă a procesului tuberculos cu predominarea infiltrației cu distrucție, în special în cazurile cu TB din recidivă 61,2% cazuri. Conform localizării procesului și a gradului de extindere se remarcă predominarea procesului bilateral extins cu 63,3% cazuri în TB din recidive.

Din acuze a predominat fatigabilitate în 92,% cazuri, dispnee în 66,1% cazuri scădere ponderală în 64,8%, pierderea poftei de mâncare în 65,7%, febră 42,5%, dureri retrosternale 66,1% cu predominare în cazurile din recidivă 73,6%. Cu o complicație a TB au fost în 32,2% și 2 și mai multe s-a determinat în 17,2% cazuri, printre care hemoptizie a predominat în recidivă din caz nou în 19,6 % cazuri și intoxicația TB în 74,2% cazuri. În recidiva din recidivă a predominat pneumotorax 10,3% în comparație cu 3,1% în cazurile de TB caz nou. Printre alte complicații atelectazie 1,8%, cord pulmonar 1,2%, amiloidoza 13,2%.

Printre maladiile concomitente a predominat alcoolismul în ambele loturi 30,5%. În lotul cu recidivă din recidivă a prevalat bolile hepatice în 22,5%, patologia cardiovasculară 14,3%, boli ale SNC 14,3%. Diabetul zaharat în 4,1%, HIV infecția în 10,2%. Câte o maladie concomitență s-a determinat în 33,9% și 2 și mai mult în 42,1% cazuri. În cazurile cu recidivă din recidivă a predominat cazuri cu 2 și mai multe patologii concomitente 57,1%, în cazurile cu recidive din caz nou în 38,0%.

În recidivele dezvoltate din recidive în 42,8% cazuri au urmat tratament individualizat. Tratament standardizat în 30,4% cazuri a urmat pacienții cu TB din caz nou. În total s-au înregistrat 7,7% evenimente adverse, dintre care 6,0% au fost evenimente toxice.

Conform rezultatului rezistenței a M. Tuberculosis, în toate loturile a predominat forma drogrezistentă 58,0%. În cazurile de recidivă din caz nou a predominat TB MDR cu 53,8%, în cazurile de recidivă din recidivă a predominat cazuri cu preXDR și XDR în 42,9%.

În rezultatul studierii activității funcționale a neutrofilelor la pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare și tuberculoză pulmonară fără recidivă s-a determinat că până la tratament nivelul de fagocite capabile de fagocitoză, activitatea fagocitară a neutrofilelor, activitatea

funcțională (de digerare) a neutrofilelor evaluată după testul NBT în lotul cu recidivă a tuberculozei pulmonare au fost scăzute în comparație cu bolnavii de tuberculoză pulmonară fără recidivă. După tratament indicatorii sau îmbunătățit semnificativ la bolnavii cu recidivă a tuberculozei pulmonare.

Analiza indicilor metabolismului neutrofilelor a demonstrat că activitatea fosfatazei acide și activitatea fosfatazei alcaline au fost mai pronunțat scăzute la bolnavii cu recidivă a tuberculozei pulmonare. Activitatea lactatdehidrogenazei la bolnavii cu recidivă a tuberculozei pulmonare a fost majorată, dar la bolnavii cu bolnavii de tuberculoză pulmonară seste scăzută.

În rezultatul studierii asocierii polimorfismelor – 94delATTG al genei NFKB1 și s7574865 și rs897200 în STAT4 cu tuberculoza pulmonară s-a determinat o asociere statistic semnificativă a polimorfismului rs897200 al genei STAT4 cu tuberculoza pulmonară pentru modelele de moștenire alelice ( $p=0,034$ ) și dominante ( $p=0,032$ ). Analiza nu a evidențiat o asociere a polimorfismelor 94delATTG al genei NFKB1 și s7574865 în STAT4 cu tuberculoza pulmonară.

## 6. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect în formă de publicații

### 1. Articole în reviste științifice

#### - Articole în reviste cu factor de impact mai mare de 3 - 2

1. VARZARI, A.; DEYNEKO, I.V.; HOFFMANN BRUUN, G.; DEMBIC, M.; HOFMANN, W.; CEBOTARI, V.M.; GHINDA, S.S.; ANDRESEN, B.S.; ILLIG, T. Candidate genes and sequence variants for susceptibility to mycobacterial infection identified by whole-exome sequencing. *Frontiers in Genetics*, 20 October 2022. ISSN: 1664-8021. doi: 10.3389/fgene.2022.969895 (IF: 4,772).
2. DEYNEKO, I.V.; MUSTAFAEV, O.; TYURIN, A.A.; ZHUKOVA, K.V.; VARZARI, A.; GOLDENKOVA-PAVLOVA, I.V. Modeling and cleaning RNA-seq data significantly improve detection of differentially expressed genes. *BMC Bioinformatics*. In press, accepted 29 October. ISSN: 1471-2105 (IF: 3,328).

#### - Articole în reviste cu factor de impact 0,1-0,9

1. ЛЕСНИК, Э.; ГИНДА, С. Циркулирующие иммунные комплексы как биомаркеры эндогенной интоксикации при туберкулезе легких. *Инфекция и иммунитет. Том 12, № 3 (2022)*. С. 486-494. (IF – 0,647. Revistă indexată în bazele de date Web of Science și Scopus).
2. ТУДОР, Е.М.; ЯВОРСКИЙ, К.М.; БРУМАРУ, А.Г.; МОСКОВЧУК, А.Ф.; ШИНКАРЕНКО, И.В.; БОЛОТНИКОВА, В.А. Рецидивы туберкулеза легких и коморбидная патология как актуальная междисциплинарная проблема современной медицины. *Туберкулез и болезни легких*. 2022. ISSN 2075-1230 (Print).

#### 1.1. în alte reviste din străinătate recunoscute

1. ТУДОР, Е. М.; ЯВОРСКИЙ, К.М.; БРУМАРУ, А.Г.; БОЛОТНИКОВА, В. А.; КОРЛОТЯНУ, А. А. МОСКОВЧУК, А.Ф.; АКСЕНТИЙ, Е. И. Возрастные и клиничко-эпидемиологические особенности рецидивов туберкулеза легких у взрослых больных в Республике Молдова. *Вестник ЦНИИТ*, 2022, № 3, с. 37-43. DOI 10.57014/2587-6678-2022-3-37-43.

2. ТУДОР, Е.; ПРИВАЛОВА, Е.; ПАНТЯ, В.; ГИНДА, С.; ГУДУМАК, В. Энергетический потенциал лимфоцитов крови у больных туберкулезом легких с рецидивами. *Туберкулез и болезни легких*. 2022 (în tipar). ISSN 2075-1230 (Print).

### 1.2. în reviste din Registrul National al revistelor de profil

#### - categoria B

1. PISARENCO, S., MANEA, M., PISARENCO, C. Evaluarea satisfacției pacienților din staționarul ftziopneumologic: aspecte medico-sociale și juridice. *Sănătate publică, economie și management în medicină*. 2022, 4(95). ISSN 2587-3873.
2. ПИСАРЕНКО, К.С., ПИСАРЕНКО, С.В. Врачебная ошибка: медицинский, социально-психологический и правовой аспекты. *Sănătate publică, economie și management în medicină*. 2022, 4(95). ISSN 2587-3873.
3. IAVORSCHI, C.; ALEXANDRU, S.; KULCIȚKAIA, S.; TUDOR, E.; BOLOTNICOVA, V.; BRUMARU, A.; AXENTII, E.; OLEINIC, V. Realizării și probleme în domeniul profilaxiei, diagnosticului și a tratamentului tuberculozei la copii în Republica Moldova, în cadrul implementării « END TB STRATEGY». *OH.RM ONE HEALTH & Risk Management. Vol.3 ISSUE 3, 2022. P. 26-32. CZU 616.002.5-053.2-07-08(478)*.
4. IAVORSCHI, C. ; KULCIȚKAIA, S.; CORLOTEANU, A.; TUDOR, E.; BOLOTNICOVA, V.; BRUMARU, A. Monitorizarea și evaluarea actuală al bacilarității în tuberculoza aparatului respirator la copii pe fundalul tehnologiilor noi de detecție a micobacteriilor și schemelor de tratament. . *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale. Chișinău, 2022, nr. ISSN 1857-0011*.
5. TUDOR, E.; IAVORSCHI, C.; BRUMARU, A.; KULCIȚKAIA, S.; BOLOTNICOVA, V.; MOSCOVCIUC, A.; CRIVENCO, G.; CORLOTEANU, A. Patogeneza și caracteristica clinico-epidemiologică a recidivelor tuberculozei pulmonare la paciență de alcool și la persoanelor fără adăpost. . *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale. Chișinău, 2022, nr. ISSN 1857-0011*.
6. TUDOR, E.; IAVORSCHI, C ; BRUMARU, A.; BOLOTNICOVA, V. ; MOSCOVCIUC, A.; CORLOTEANU, A. KULCIȚKAIA, S. Importanță epidemiologică și clinică a predictorilor medico-sociali și determinanții în dezvoltarea recidiviei de tuberculoză pulmonară la adulți ș managementul asistenței medicale. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale. Chișinău, 2022, nr.. ISSN 1857-0011*.
7. ТУДОР, Е.; ГИНДА, С.; ГУДУМАК, В. The production of pro-inflammatory cytokines and the state of cellular immunity in patients with pulmonary tuberculosis with and without relapse. *Buleninul Academiei de Științe a Moldovei, științe medicale (în tipar)*.
8. LESNIC, E.; GHINDA, S.; PRIVALOVA, E. Procedeu de determinare a severității și tipurilor perturbărilor immune la pacienții cu tuberculoza pulmonară în dependența de spectrul rezistenței medicamentoase. Сдано в печать в журнал «*Buleninul Academiei de Științe a Moldovei, științe medicale*».

### 1.3. Teze ale conferințelor științifice

#### - în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

1. PISARENCO, S.V., DAVID, A.V., MANEA, M.L., STANCEVA, M.V., CULA, E.N., VOLOȘCIUC, I.V., PISARENCO, C.S. Medical, organizational and legal aspects of the activity of national committee on management of drug-resistant tuberculosis. În: *5th International Scientific Conference „Seeking Ways to Eliminate TB in Asia”*: 15-16 September 2022. Day 2. Ulaanbaatar, Mongolia, 2022, p. 5, 29-34.

<https://www.stoptbk.org/upload/event/forum/730e1b3a-90c1-41b0-b369-88ef98102005.pdf>

2. МАНЯ, М.Л., ПИСАРЕНКО, С.В., НИКОЛАЕВ, В.В., ПИСАРЕНКО, К.С. К вопросу о качестве консультативной фтизиопневмологической помощи. *În: XXXII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: 18-21 октября 2022 г. Москва: ДизайнПресс, 2022, №, с. ISBN.*
3. ПИСАРЕНКО, С.В., МАРТЫНЮК, К.И., КОНДРАЦКИ, Д.П., МАНЯ, М.Л., ПИСАРЕНКО, К.С. О ХОБЛ в контексте медицинских и правовых аспектов безопасности пациента в стационаре. *În: XXXII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: 18-21 октября 2022 г. Москва: Дизайн Пресс, 2022, №, с. ISBN.*
4. ПИСАРЕНКО, С.В., ДАВИД, А.В., МАРТЫНЮК, К.И., МАНЯ, М.Л., СТАНЧЕВА, М.В., ВОЛОЩУК И.В., КУЛА Е.Н., ПИСАРЕНКО, К.С. О медицинских, организационных и правовых аспектах менеджмента лекарственно-устойчивого туберкулеза. *În: XXXII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: 18-21 октября 2022 г. Москва: ДизайнПресс, 2022, №, с. ISBN.*
5. ТУДОР, Е. М.; ЯВОРСКИЙ, К.М.; БРУМАРУ, А.Г.; БОЛОТНИКОВА, В. А.; МОСКОВЧУК, А.Ф.; КРИВЕНКО, Г.Т.; КОРЛОТЯНУ, А. А.; АКСЕНТИЙ, Е.И. Ассоциированные вирусные инфекции и общесоматическая патология у больных с рецидивами туберкулеза легких: клинико-эпидемиологические аспекты. *XXXI Национальный конгресс по болезням органов дыхания. 26-29 октября 2021г., Москва. Сборник трудов конгресса.*
6. ТУДОР, Е. М.; БОЛОТНИКОВА, В. А.; БРУМАРУ, А.Г.; МОСКОВЧУК, А.Ф.; ШИНКАРЕНКО, И. В.; АКСЕНТИЙ Е. И. Респираторный экстрапульмонарный туберкулез: клиника, диагностика и лечебно-оздоровительные меры. *XXXII Национальный конгресс по болезням органов дыхания. 18-21 октября 2022г., Москва. Сборник трудов конгресса.*
7. ТУДОР, Е. М.; ЯВОРСКИЙ, К.М.; БРУМАРУ, А.Г.; БОЛОТНИКОВА, В. А.; МОСКОВЧУК, А.Ф.; АКСЕНТИЙ Е. И. Рецидивы туберкулеза легких у лиц, страдающих алкоголизмом. *XXXII Национальный конгресс по болезням органов дыхания. 18-21 октября 2022г., Москва. Сборник трудов конгресса.*
8. МОСКОВЧУК, А.Ф.; КРУДУ, П.Ф.; БОЛОТНИКОВА, В. А.; ШИНКАРЕНКО, И. В.; ТОМША, А.М.; БРУМАРУ, А.Г.; Хроническая обструктивная болезнь легких: динамика статистических показателей смертности в Республике Молдова. *XXXII Национальный конгресс по болезням органов дыхания. 18-21 октября 2022г., Москва. Сборник трудов конгресса.*
9. ЯВОРСКИЙ, К.М.; ТУДОР, Е. М.; ВИЛЬК,; БОЛОТНИКОВА, В. А.; БРУМАРУ, А.Г.; МОСКОВЧУК, А.Ф.; АКСЕНТИЙ Е. И.; ОЛЕЙНИК, В. К. Роль и целесообразность превентивной химиотерапии и стартового эмпирического режима лечения туберкулеза органов дыхания у детей из очагов туберкулезной инфекции с лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам в Республике Молдова. *Сочи.*
10. ТУДОР, Е.; ПРИВАЛОВА, Е.,; КИРОШКА, В.; ГИНДА, С.; ЗИНЧЕНКО, Н.; БРУМАРУ, А. Взаимовлияние продукции TNF- $\gamma$  и процесса бластообразования у больных с рецидивом туберкулеза легких. *Пятая Международная научная конференция «В поисках путей ликвидации туберкулеза в Азии», 15-16 сентября 2022 г.*

11. LESNIC, E.; GHINDA, S. The role of lymphocyte proliferation tests in the assessment of the functional activity of T lymphocytes in patients with pulmonare TB with in different types of drug-resistance. *Пятая Международная научная конференция «В поисках путей ликвидации туберкулеза в Азии», 15-16 сентября 2022 г.*

- **rezumate la conferințe naționale**

1. PISARENCO, N., CONDRAȚCHI, D., PISARENCO S., MARTÎNIUC, C. Mortalitatea generală după principalele cauze de deces în Republica Moldova. În: *Conferința științifică anuală „Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță”*: 19-21 octombrie 2022, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău. № 241. <https://conferinta.usmf.md/wp-content/uploads/USMF-Rezumate-acceptate-grupate-pe-Sectii-pe-profiluri-tematice-.pdf>
2. NIGULEANU, A.; LESNIC, E.; PRIVALOVA, E.; GHINDA S. Pathogenetic diversity of the immune disturbances in patients with pulmonary drug susceptible and drug resistant tuberculosis. Conferința științifică anuală «Cercetarea în biomedicina și sănătate, excelența și performanță», 19-21 octombrie 2022 .

**Brevete obținute**

1. Metodă de apreciere a activității antiinflamatoare a substanțelor biologice active asupra capacității de producere a hidrogenului sulfurat de către un țesut biologic. Pantea V., Andronache L., Sardari V., Fulga A., Șveț I., Gamaniuc M., Ghinda Su., Popa V. Nr. 2178, 12.03.2021.

7. Impactul științific, social și/sau economic al rezultatelor științifice obținute în cadrul proiectului

Rezultatele obținute vor contribui la elaborarea unor măsuri eficiente de prevenție a dezvoltării recidivelor. Activitatea funcțională a neutrofilelor și metabolismul lor pot fi biomarker în diagnosticul și monitorizarea dinamicii evoluției tratamentului antituberculos la pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare. Polimorfismul STAT4 rs897200 poate fi considerat un potențial biomarker pentru prezicerea dezvoltării tuberculozei pulmonare.

**8. Infrastructura de cercetare utilizată în cadrul proiectului**

Laboratorul dispune de condiții necesare pentru realizarea celor planificate în cadrul proiectului. Birouri dotate cu echipament pentru efectuarea probelor și birouri de lucru dotate cu echipament IT cu acces la rețele digitale (rețea Internet, rețea locală).

Echipament utilizat: Amplificator PCR-BioRAD T100, Sistem de electroforeza orizontal, Centrifuga universal 320R, Frigider Evermed BLCRF370, Balanta de precizie Adam, Sistem de vizualizare TPC-20LC, Congelator Beko (-20°C), Minicentrifugă, Sistem BACTEC MGIT 960 “BECTON DICKINSON Company”, Varipipete, Distilator, Microscop, Test-sistema molecular genetică "GenoType®MTBDR plus", Hain Lifescience GmbH, Sistemul BD ProbeTec™ “BECTON DICKINSON Company”, Congelator de laborator -86°C, Binder GmbH, Autoclave SYSTEC MLV 5075, Systec GmbH, Boxe de siguranță biologică Clasa I și II ESCO.

**9. Colaborare la nivel național în cadrul implementării proiectului**

Colaborare cu instituțiile de profil și AMP din Republica Moldova.  
IP USMF "Nicolae Testemițanu"

**10. Colaborare la nivel internațional în cadrul implementării proiectului**

Centrul de Imunodeficiență Primară, Freiburg, Germania

**11. Dificultățile în realizarea proiectului**

**12. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect în formă de prezentări la foruri științifice**

**Manifestări științifice internaționale (în străinătate)**

Numele, prenumele, titlul științific al participantului: *Tudor, E.; Privalova, E.; Kiroshka, V.; Ginda, S.; Zinchenko, N.; Brumar, A.*

Titlul manifestării: *"A cincea conferința internațională cu genericul „În căutarea ciilor de eliminare a tuberculozei în ASIA"*

Organizatori, țara, perioada desfășurării evenimentului: *Centrul Național pentru Boli Infecțioase (NCDC) sub auspiciile Ministerului Sănătății din Mongolia, în cooperare cu Asociația Națională a Tuberculozei din Coreea (KNTA). 15-16.12.2022.*

Titlul raportului: *Interacțiunea dintre producția de TNF- $\gamma$  și formarea de blast la pacienții cu tuberculoză pulmonară recurentă.* oral/abstract.

**13. Aprecieră și recunoașterea rezultatelor obținute în proiect**

**Medalii de aur obținute la expoziții și saloane internaționale**

1. «In recognition of high scientific contribution and loyalty to the XXVI-th INTERNATIONAL EXHIBITION OF INVENTICS INVENTICA 2022» Iasi, Romania cu diploma de excelență și medalia de aur pentru un invenție «*Method for assessing the influence of biologically active substances on hydrogen sulphide production capacity by a biological tissue*» Autorii: PANTEA, V.; ANDRONACHE, L.; SARDARI, V.; FULGA, A.; ȘVEȚ, I.; GAMANIUC, M.; GHINDA, S.; POPA, V.
2. Salonul Internațional Invenții și inovații «Traian Vuia», Timișoara cu medalia de aur pentru invenție «*Metodă de apreciere a activității antiinflamatoare a substanțelor biologice active asupra capacității de producere a hidrogenului sulfurat de către un țesut biologic*». Autorii: PANTEA, V.; ANDRONACHE, L.; SARDARI, V.; FULGA, A.; ȘVEȚ, I.; GAMANIUC, M.; GHINDA, S.; POPA, V.

**Medalii de bronz obținute la expoziții și saloane internaționale**

1. În anul 2022 a fost decorat in EURO INVENT 14 EDITION European Exhibition of creativity and innovation recognition, Iasi, Romania cu diploma de excelență și medalia de bronz pentru un invenție «*Method for assessing the influence of biologically active substances on hydrogen sulphide production capacity by a biological tissue*». Autorii: PANTEA, V.; ANDRONACHE, L.; SARDARI, V.; FULGA, A.; ȘVEȚ, I.; GAMANIUC, M.; GHINDA, S.; POPA, V.



#### 14. Promovarea rezultatelor cercetărilor obținute în proiect în mass-media

- Emisiuni radio/TV de popularizare a științei
- Articole de popularizare a științei

#### 15. Teze de master susținute și confirmate în anul 2022 de membrii echipei proiectului

”Polimorfisme ale genelor STAT4 și NFKB1 în dezvoltarea tuberculozei pulmonare”. Masterand Ciobanu Zinaida.

Conducător științific: Tudor E., dr. în șt. med., conf. cercetător

Consultant științific: Varzari A., dr. în șt. biol., conf. cercetător

#### 16. Materializarea rezultatelor obținute în proiect

#### 17. Informație suplimentară referitor la activitățile membrilor echipei în anul 2022

- **Membru/președinte al comitetului organizatoric/științific, al comisiilor, consiliilor științifice de susținere a tezelor**

- *Membru/președinte al comitetului organizatoric/științific*

Conferință științific-practică cu participare internațională cu genericul ”Regimuri scurte de tratament al tuberculozei multidrogrezistente”, 09 septembrie 2022. Tudor E., Iavorschi C.

Conferință științifică anuală, secția „Probleme actuale în dermatovenerologie, pneumoftiziologie, radiologie și imagistică”, 19 -21 octombrie 2022. Iavorschi C., președinte.

- **Membru/președinte al Seminarului științific de profil:**

##### 1. Profilul: 321. Medicină generală

**Specialitățile:** 321.01. Boli interne (Pulmonologie); 321.07. Ftiziopneumologie; 321.25. Alergologie

##### **Vicepreședinte:**

Iavorschi Constantin, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

##### **Membri:**

Tudor E., doctor în științe medicale, conferențiar cercetător

Ghinda S., doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

Pisarenco Sergiu, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

##### 2. Profilul: 321. Medicină generală

**Specialitățile:** 321.07. Ftiziopneumologie; 321.25. Alergologie

**Secretar științific:** Simionică Iurie, doctor în științe medicale, conferențiar cercetător

##### **Membri:**

Iavorschi Constantin, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

Ghinda Serghei, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

Moscovciuc Ana, doctor în științe medicale, conferențiar cercetător

Pisarenco Sergiu, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

Rîvneac Lidia, doctor în științe medicale, conferențiar cercetător

Tudor Elena, doctor în științe medicale, conferențiar cercetător

### **3. Profilul: 321. Medicină generală**

**Specialitățile:** 321.16. *Otorinolaringologie*; 321.17. *Oftalmologie*

**Membri:** Tudor Elena, doctor în științe medicale, conferențiar cercetător

### **4. Profilurile: 313. Imunologie, microbiologie, virusologie; 321. Medicină generală**

**Specialitățile:** 313.01. *Imunologie*; 321.01. *Boli interne (Nefrologie)*, 321.04. *Reumatologie*

**Membri:**

Ghinda Serghei, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

### **5. Profilul: 313. Imunologie, microbiologie, virusologie**

**Specialitățile:** 313.01. *Imunologie*; 313.02. *Microbiologie, virusologie medicală*

**Membri:**

Ghinda Serghei, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

Privalova Elena, doctor în științe biologice, conferențiar cercetător

**Comisia curativă** de control a Institutului de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”;

Pisarenco Sergiu, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

Iavorschi Constantin, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

**Cursuri de formare continuă** (Catedra de Pneumoftiziologie):

Denumirea cursului: **Diagnosticul diferențial ale bolilor aparatului respirator și a tuberculozei**”. Perioada: 10.01.2022-28.01.2022 Iavorschi Constantin, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

Denumirea cursului: **Tuberculoza la copii**”. Perioada: 16.05.2022-31.015.2022. Iavorschi Constantin, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

Denumirea cursului: **Ftiziopneumologie**. Perioada: 05.09.2022-23.09.2022. 05.12.2022-23.12.2022. Iavorschi Constantin, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

**Comisia de susținere publică atezei de doctor habilitat**. Teza de doctor habilitat în științe medicale cu tema: „Manifestările clinico-imagistice, funcționale și microbiologice în bronșiectazii la adult”, la specialitatea 321.01 - Boli interne. Postdoctorand: Oxana Munteanu, Disciplina de Pneumologie și Alergologie, USMF ”Nicolae Testemițanu”. 9 noiembrie 2022.

**Recenzent:** Pisarenco Sergiu, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

**Membri Comisiei:** Iavorschi Constantin, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

Ghinda Serghei, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

Ion Haidarlî, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

**Comisia de susținere publică a tezei de doctor habilitat**. „Compuși noi cu acțiune asupra microorganismelor izolare din ulere trofice”. Competitor Bălan Greta 313.03 – Microbiologie, Virusologie medicală, 5 iulie 2022. Consultanți științifici: Rudic Valeriu, dr. hab. șt. biol., prof. univ., Om Emerit, academician Gulea Aurelian, dr. hab. șt. biol., prof. univ., Om Emerit, academician

**Membri Comisiei:** Ghinda Serghei, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

**Consiliului științific specializat D321.04-22-12**. Teză de dr. în șt. med. „ Particularitățile de evoluție, calitatea vieții și pronosticul spondiloartritei anchilozante la femei”. Specialitatea 321.04 – Reumatologie. 28.09.2022. Doctorand: Sarbu Oxana. Conducător științific: Groppa L., dr. hab. în șt. med., prof.univ. Consultanți științifici: Rotaru L., dr. hab. în șt. med., conf.univ.

**Referent:** Ghinda Serghei, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

➤ **Redactor / membru al colegiilor de redacție al revistelor internaționale**

**Membru:**

Iavorschi C., dr. hab. în șt. med., prof. cercetător, “*Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза*”.

➤ **Redactor / membru al colegiilor de redacție al revistelor naționale**

**Membru:**

1. Iavorschi C., dr. hab. în șt. med., prof. cercetător, „*Sănătate publică, economie și management în medicină revistă științifico-practică*”.
2. Iavorschi C., dr. hab. în șt. med., prof. cercetător, „*Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*”.
3. Tudor E., dr. în șt. med., conf. cercetător, “*Cronica sănătății publice*”.
4. Iavorschi C., dr. hab. în șt. med., prof. cercetător, „OH RM ONE HEALTH RISC MANAGEMENT”.

➤ **Referent științific al revistei cotate ISI**

1. Journal: *Genes and Immunity* (ISSN: 1466-4879). Title: SLC11A1 genetic variation and low expression may cause immune response impairment in TB patients. Manuscript number: 2021-GENE-108. Varzari A., dr. în șt. biol., conf. cercetător
2. Journal: *Gene Reports* (ISSN: 2452-0144). Title: Association between NOD2 Gene polymorphisms and Susceptibility to Pulmonary Tuberculosis in Zahedan, Southeast Iran. Manuscript number: GENREP-D-21-00802R2. Varzari A., dr. în șt. biol., conf. cercetător.
3. Journal: *Genomics* (ISSN: 0888-7543). Title: A multi-phenotype genome-wide association study of clades causing tuberculosis in a Ghanaian- and South African cohort. Manuscript number: GENO\_2020\_1468R1. Varzari A., dr. în șt. biol., conf. cercetător.

**18. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect**

**Rezumat:**

**Proiectul din cadrul Programului de Stat (2020-2023) “Particularitățile recidivei tuberculozei pulmonare” cifrul proiectului: 20.80009.8007.23**

Conform datelor obținute, 79% (184) cazuri ai fost cu recidivă a tuberculozei (TB) din caz nou de tuberculoză și 21% (49) din cazuri de tuberculoză cu recidivă în anamnestic. Din cazurile cu recidivă din recidivă 75,5% sunt fost cu 2 recidive în anamnestic, 22,4% cu 3 recidive și 2,1% cu o recidivă. În 142(60,9%) de cazuri, recidiva TB s-a dezvoltat în mai mult de 5 ani cu durată medie de dezvoltare de 147±8,94 luni. În termen de mai puțin de 5 ani s-a dezvoltat recidiva în 91 (39,1%) de cazuri, în medie 37±8,94 luni. În total, durata medie de dezvoltare a recidivelor este de 109±7,19 luni. Cu privire la starea socială a pacienților cu recidivă a TB pulmonară, s-a determinat a fi complexă. Repartizarea pacienților în funcție de dezvoltarea recidivei și de tipul de activitate, s-a constatat că în lotul cu recidive din caz nou a predominat neagați în câmpul muncii 43,5%, pacienți cu dezabilități au predominat în cazurile cu recidivă din recidivă în 29,8% cazuri. A predominat forma clinică infiltrativă în 86,8% cazuri, cu faza evolutivă a procesului tuberculos

și predominarea infiltrației cu distrucție, în special în cazurile cu recidivă a TB din recidivă 61,2% cazuri. Conform localizării procesului și a gradului de extindere se remarcă predominarea procesului bilateral extins cu 63,3% cazuri în TB din recidive.

Cu o complicație a TB au fost în 32,2%, 2 și mai multe s-a determinat în 17,2% cazuri, printre care hemoptizie care a predominat în recidivă din caz nou - 19,6 % cazuri și intoxicația TB în 74,2% cazuri. În recidiva din recidivă a predominat pneumotorax 10,3% în comparație cu 3,1% în cazurile de TB caz nou. Alcoolismul este cu cea mai înaltă rată printre maladiile concomitente care a predominat în ambele loturi - 30,5%. În lotul cu recidivă din recidivă a prevalat bolile hepatice în 22,5%, patologia cardiovasculară 14,3%, boli ale SNC 14,3%. Diabetul zaharat în 4,1%, HIV infecția în 10,2%. Câte o maladie concomitentă s-a determinat în 33,9% și 2 și mai mult în 42,1% cazuri. În cazurile cu recidivă din recidivă a predominat cazuri cu 2 și mai multe patologii concomitente în 57,1%, în cazurile cu recidive din caz nou în 38,0%.

În recidivele dezvoltate din recidive în 42,8% cazuri au urmat tratament individualizat. Tratament standardizat în 30,4% cazuri a urmat pacienții cu TB din caz nou. În total s-au înregistrat 7,7% evenimente adverse, dintre care 6,0% au fost evenimente toxice.

Conform rezultatului rezistenței a M. Tuberculosis, în toate loturile a predominat forma drogrezistentă 58,0%. În cazurile de recidivă din caz nou a predominat TB MDR cu 53,8%, în cazurile de recidivă din recidivă a predominat cazuri cu preXDR și XDR în 42,9%. Datele obținute demonstrează riscul ridicat de dezvoltare a recidivei TB pulmonară și rezultate nefavorabile în rândul pacienților cu tuberculoză pulmonară cu recidivă din recidivă.

Activitatea funcțională și metabolismul neutrofilelor la pacienții cu recidivă din recidivă a tuberculozei pulmonare sunt semnificativ scăzuți, care, după tratament indicatorii sau îmbunătățit semnificativ. Nu s-a determinat asociație cu dezvoltarea TB a plimorfislemor 94delATTG în NFKB1, și rs7574865 în STAT4 dar polimorfismul rs897200 al genei STAT4 a demonstrat asociație cu dezvoltarea TB, care poate fi considerat un potențial biomarker pentru prezicerea dezvoltării tuberculozei pulmonare.

#### **Summary:**

#### **The project within the State Program (2020-2023) “The peculiarities of pulmonary tuberculosis relapse” project figure: 20.80009.8007.23**

According to the obtained data, 79% (184) cases were with tuberculosis (TB) relapse from new tuberculosis case and 21% (49) from tuberculosis cases with relapse in history. Of the cases with relapse from relapse, 75.5% were with 2 relapses in the anamnestic, 22.4% with 3 relapses and 2.1% with one relapse. In 142 (60.9%) cases, TB relapse developed in more than 5 years with an average duration of development of  $147 \pm 8.94$  months. Within less than 5 years, relapse occurred in 91 (39.1%) cases, on average  $37 \pm 8.94$  months. In total, the average duration of development of relapses is  $109 \pm 7.19$  months. Regarding the social status of patients with pulmonary TB relapse, it was determined to be complex. The distribution of patients according to the development of the relapse and the type of activity, it was found that in the group with relapses from a new case predominated those not employed in the field of work 43.5%, patients with disabilities predominated in cases with relapse from relapse in 29.8% cases. The infiltrative clinical form

prevailed in 86.8% of cases, with the evolutive phase of the tuberculous process and the predominance of infiltration with destruction, especially in cases with relapsed TB from relapse 61.2% of cases. According to the localization of the process and the degree of extension, the predominance of the bilateral extended process is noted with 63.3% of cases in TB from relapses. With a complication of TB were in 32.2%, 2 and more were determined in 17.2% of cases, among which hemoptysis that prevailed in relapse from a new case - 19.6% cases and TB intoxication in 74.2 % cases. In relapse from relapse, pneumothorax predominated 10.3% compared to 3.1% in new TB cases. Alcoholism has the highest rate among concurrent illnesses that prevailed in both groups - 30.5%. In the group with relapse after relapse, liver diseases prevailed in 22.5%, cardiovascular pathology 14.3%, CNS diseases 14.3%. Diabetes mellitus in 4.1%, HIV infection in 10.2%. One concomitant disease was determined in 33.9% and 2 and more in 42.1% of cases. In cases with relapse from relapse, cases with 2 or more concurrent pathologies prevailed in 57.1%, in cases with relapse from new case in 38.0%.

In relapses developed from relapses in 42.8% of cases they followed individualized treatment. Standardized treatment in 30.4% cases followed TB patients from a new case. In total, 7.7% adverse events were recorded, of which 6.0% were toxic events.

According to the result of the resistance of M. Tuberculosis, in all batches the drug-resistant form prevailed 58.0%. In cases of relapse from a new case, MDR TB prevailed with 53.8%, in cases of relapse from relapse, cases with preXDR and XDR prevailed in 42.9%. The obtained data demonstrate the high risk of developing pulmonary TB relapse and unfavorable outcomes among patients with pulmonary tuberculosis with relapse from relapse.

The functional activity and metabolism of neutrophils in patients with relapse from relapse of pulmonary tuberculosis are significantly reduced, which, after treatment the indicators significantly improved. No association with the development of TB was determined for the 94delATTG polymorphism in NFKB1, and rs7574865n in STAT4, but the rs897200 polymorphism of the STAT4 gene showed an association with the development of TB, which can be considered a potential biomarker for predicting the development of pulmonary tuberculosis.

## 19. Recomandări, propuneri

Cunoașterea particularităților clinice, microbiologice și de tratament ale recidivei tuberculozei pulmonare vor contribui la abordări diferențiate a tacticilor de management și observare a cazurilor cu recidivă a tuberculozei, la elaborarea strategiilor și programelor de răspuns la TB în prevenirea dezvoltării recidivelor.

Activitatea funcțională și metabolismul neutrofilelor de a utiliza monitorizarea dinamicii evoluției tratamentului antituberculos la pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare.

Un potențial biomarker pentru prezicerea dezvoltării tuberculozei pulmonare în populația Republicii Moldova poate fi considerat polimorfismul rs897200 al genei STAT4.

Conducătorul de proiect \_\_\_\_\_/ Elena TUDOR

Data: \_\_\_\_\_

LS

**Executarea devizului de cheltuieli, conform anexei nr. 2.3 din contractul de finanțare**  
**Cifrul proiectului: 20.80009.8007.23**

<b>Cheltuieli, mii lei</b>					
<b>Denumirea</b>	<b>Cod</b>		<b>Anul de gestiune</b>		
	<b>Eco (k6)</b>	<b>Aprobat</b>	<b>Modificat +/-</b>	<b>Precizat</b>	<b>Executat</b>
Cheltuieli	2	1129,10			1129,10
Cheltuieli de personal	21	1081,10			1081,10
Remunerarea muncii	211000	871,85			871,85
Contribuții de asigurări sociale de stat obligatorii	212100	209,25			209,25
Stocuri de materiale circulante	33	48,00			48,00
Procurarea materialelor pentru scopuri didactice, științifice și alte scopuri	335110	48,00			48,00
<b>Total</b>		<b>1129,10</b>			<b>1129,10</b>

**Directorul organizației** \_\_\_\_\_ Doina RUSU  
*(numele, prenumele, semnătura)*

**Contabil șef** \_\_\_\_\_ Tatiana PAȘA  
*(numele, prenumele, semnătura)*

**Conducătorul proiectului** \_\_\_\_\_ Elena TUDOR  
*(numele, prenumele, semnătura)*

Data: \_\_\_\_\_

LS

### Componenta echipei proiectului

Cifrul proiectului 20.80009.8007.23

Echipa proiectului conform contractului de finanțare (la semnarea contractului)						
Nr	Nume, prenume (conform contractului de finanțare)	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării	Data eliberării
1.	Rîvneac Lidia	1950	dr. în șt. med., conf. cercet	0,5	03.01.2022	
2.	Pisarenco Serghei	1954	dr. hab. în șt med. conf. univer.	0,25	03.01.2022	
3.	Simionică Iurie	1952	dr. în șt. med., conf. cercet	0,25	03.01.2022	
4.	Iavorschi Constantin	1951	dr. hab. în șt med. prof. cercet.	1,0	03.01.2022	
5.	Varzari Alexandru	1976	dr. în șt. boil., conf. cercet.	1,0	03.01.2022	
6.	Bolotnicov Valentina	1937	dr. în șt. med., conf. cercet	0,75	03.01.2022	01.08.2022
7.	Moscovciuc Ana	1941	dr. în șt. med., conf. cercet	0,25	03.01.2022	
8.	Brumaru Albina	1955	dr. în șt. med., conf. cercet	1,0	03.01.2022	
9.	Pîrlog Irina	1984		1,0	03.01.2022	
10.	Corloteanu Andrei	1971			03.01.2022	
11.	Ghinda Serghei	1948	dr. hab. în șt med. prof. cercet.	0,5	03.01.2022	
12.	Privalov Elena	1969	dr. în șt. biol., conf. cercet.	0,5	03.01.2022	
14.	Rotaru-Lungu Corina	1974		0,5	03.01.2022	
15.	Scaletchi Valentina	1970	dr. în șt. med.	0,25	04.01.2022	30.03.2022
16.	Ciobanu Zinaida	1998		0,25	03.01.2022	

Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor conform contractului de finanțare	12,5%
--	-------

<b>Modificări în componența echipei pe parcursul anului 2022</b>					
<b>Nr</b>	<b>Nume, prenume</b>	<b>Anul nașterii</b>	<b>Titlul științific</b>	<b>Norma de muncă conform contractului</b>	<b>Data angajării</b>
1.					
2.					

<b>Pondereea tinerilor (%) din numărul total al executorilor la data raportării</b>	
---	--

**Directorul organizației** \_\_\_\_\_ Doina RUSU  
*(numele, prenumele, semnătura)*

**Contabil șef** \_\_\_\_\_ Tatiana PAȘA  
*(numele, prenumele, semnătura)*

**Conducătorul proiectului** \_\_\_\_\_ Elena TUDOR  
*(numele, prenumele, semnătura)*

Data: \_\_\_\_\_

LS



