

RECEȚIONAT

Agenția Națională pentru Cercetare
și Dezvoltare _____

_____ 2021

AVIZAT

Secția AȘM _____

_____ 2021

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


Conducătorul proiectului

Elena TUDOR




Directorul organizației

Sofia ALEXANDRU



Consiliul științific

Constantin IAVORSCHI





Chișinău 2021

1. Scopul etapei anuale conform proiectului depus la concurs

Factorii epidemiologici, socio-economici, medico-biologici în dezvoltarea recidivei tuberculozei pulmonare.

2. Obiectivele etapei anuale

1. Aspecte epidemiologice a recidivei tuberculozei pulmonare.
2. Factorii socio-economici și medico-biologici în dezvoltarea recidivei tuberculozei pulmonare.

3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor etapei anuale

1. A studia situația epidemiologică a recidivei tuberculozei pulmonare notificată în anul 2016-2020 în toate teritoriile republicii.
2. A studia factorii socio-economici și medico-biologici în dezvoltarea recidivei tuberculozei pulmonare.
3. A studia factorul imunogenetic în dezvoltarea tuberculozei și a recidivei tuberculozei.

4. Acțiunile realizate pentru atingerea scopului și obiectivelor etapei anuale

1. S-a studiat situația epidemiologică a recidivei tuberculozei pulmonare notificată în anul 2016-2020 în toate teritoriile republicii, cu analiza dinamică în raport cu incidența tuberculozei în teritoriile studiate.
2. S-a studiat factorii socio-economici și medico-biologici în dezvoltarea recidivei tuberculozei pulmonare notificate în anii 2019-2020. Pentru realizarea acțiunilor, datele au fost acumulate din raioanele administrative de pe malul drept și stâng. Datele obținute au fost completate cu date din formularul TB 089-1/e (aprobat prin Ord. MS al RM nr. 828 din 31.10.2011), din Sistemul Informațional de Monitorizare și Evaluare a Tuberculozei (SIME TB) și datele obținute din teritorii.
3. Pentru realizarea cercetărilor imunogenetice s-a studiat: Potențialul energetic a limfocitelor la 66 pacienți cu tuberculoză pulmonară, dintre care: 33 de pacienți cu recidivă a tuberculozei pulmonară - lotul de bază (TPcR) și lotul de control - 33 de pacienți cu tuberculoză pulmonară fără recidivă a tuberculozei (TPfR) și 50 de persoane sănătoase (lotul de comparație). Examinarea pacienților s-a efectuat până și după faza intensivă a tratamentului. S-a determinat nivelul total a limfocitelor și limfocitelor CD3, reacția de transformare blastică a limfocitelor cu fitoghemaglutinină. În supernatantul lichidului de cultivare a limfocitelor s-a determinat nivelul glucozei, activitatea lactatdehidrogenazei și fructozo-1,6-difosfat aldolazei.
4. Pentru studierea corelării polimorfismelor genei *NFKB1* și *STAT4* cu tuberculoza pulmonară în populația Republicii Moldova s-a examinat polimorfismele: -94delATTG în *NFKB1* și rs897200 în *STAT4*. Tip de studiu: studiu de asociere caz-control a genelor candidate. Cazuri TB: 272 de pacienți fără legătură de rudenie (120 - femei și 152 - bărbați) cu tuberculoză pulmonară infiltrativă. Control: 251 de persoane sănătoase fără legătură de rudenie (150 - femei și 101 - bărbați), din focarul de tuberculoză. Metode de genotipizare: reacție în lanț a polimerazei (PCR), polimorfism de lungime a fragmentului de restricție

(RFLP), electroforeză. Analiza datelor: Testul χ^2 pentru echilibrul Hardy-Weinberg folosind programul SNPstats; Analiza de asociere cu regresia logistică folosind programul SNPstats;

5. Rezultatele obținute

Conform datelor obținute, în ultimii cinci ani, povara recidivelor tuberculozei pulmonare rămâne ridicată, în ciuda tendinței de scădere, inclusiv a incidenței globale a tuberculozei. În cifre absolute, numărul recidivelor la persoanele de toate vârstele a scăzut de la 725 în 2016 la 386 în 2020. Ratele de înregistrare a cazurilor de recidivă la 100 de mii de locuitori au fost de 17,98 respectiv 9,61, incidența globală a TB în 2016 – 88,53 și în 2020 – 43,83 la 100 mii populație. Astfel, se remarcă impactul pandemiei de COVID-19 asupra incidenței globale a TB, inclusiv și a recidivelor. Ponderea recidivelor în incidența globală în anul 2020 a crescut în comparație cu anul 2016 - a constituit 20,3%, în 2020 - 21,9%, care demonstrează consecințele pandemiei COVID-19 și măsurile antiepidemice și organizatorice asociate. Acest lucru este evidențiat în structura formelor clinice de TB pulmonară și a fazelor procesului tuberculos. În prim plan apar procesele extinse sub formă de TB pulmonară diseminată de la 3,2% în 2019 la 5,6% în 2020 și fibrocavitară de la 4,6% în 2019 la 5,3% în 2020. Acest lucru s-a exprimat cel mai semnificativ prin creșterea extinderii leziunilor și a proporției (%) de distrucție a țesutului pulmonar de la 33,3% în 2019 la 60,0% în 2020 și a indicatorilor de eliminare de MBT 35,1% la 77,9% care caracterizează severitatea situației epidemiologice și nivelul de organizare a detectării, diagnosticului.

Pentru a studia structura, caracteristicile manifestărilor clinice, cauzele, factorii de risc și asociația loc cu recidiva tuberculozei pulmonare la diferite grupe de vârstă ale populației țării au fost studiate 430 de cazuri de recidivă a tuberculozei pulmonare raportate în 2019 în diferite grupe de vârstă în rândul populației adulte, după cum urmează: adulți tineri (AT) - 18-34 de ani - 83 de persoane (19,3%), adulți de vârstă mijlocie și varsta înaintată (AMÎ) - 35-64 de ani - 299 persoane (69,5%), și adulți vârstnici și senili (AVS) - 65 de ani și peste - 48 de persoane (11,2%), printre care 147 au fost rezidenți urbani (34,2%) și 283 de rezidenți din mediul rural (65,8%). Caracterizând pacienții adulți cu recidivă a tuberculozei pulmonară în anul 2019, se remarcă, că TB infiltrativă a predominat în structura formelor clinice la toate grupele de vârstă, după cum urmează: adulți tineri (AT) - 97,6%, adulți de vârstă mijlocie și varsta înaintată (AMÎ) – 90,3% și adulți vârstnici și senili (AVS) - 91,7%, formele diseminată și fibro-cavitară au predominat în grupele de vârstă adulți de vârstă mijlocie și varsta înaintată (AMÎ) – 9,4% și adulți vârstnici și senili (AVS) – 7,8%. În ceea ce privește manifestările clinice și radiologice, severitatea procesului tuberculos, severitatea intoxicației tuberculoase, prezența cavităților și eliminarea de MBT MDR/XDR. Intoxicație tuberculoasă în grupul AT s-a determinat în 57,8%, AMÎ - 31,8%; adulți vârstnici și senili (AVS) - 18,8%; prezența cavităților: în grupul AT - 51,8%, AMÎ – 27,9%; adulți vârstnici și senili (AVS) – 22,9%; forma TB MDR/XDR: în grupul AT - 38,6%, AMÎ – 36,1%; adulți vârstnici și senili (AVS) – 22,9%. Astfel, cea mai severă evoluție a recidivei TB pulmonară s-a remarcat la persoanele adulți tineri (AT) și adulți de vârstă mijlocie și varsta înaintată (AMÎ).

S-a studiat diferențele de vârstă în momentul declanșării reactivării procesului tuberculos, metodele de diagnostic și modalitățile de detectare a recidivelor TB pulmonară. În primul an de observație a pacienților din grupul inactiv, recidiva TB pulmonară s-a dezvoltat mai frecvent în

grupul de vârstă AT - 14,5%, în 9,0% grupul AMÎ și adulți vârstnici și senili (AVS) în 10,4%. După un an de supraveghere cel mai frecvent s-a remarcat în grupul AMÎ - 91,0%, urmat de AVS - 89,6% apoi de grupul AT cu 85,5%. Recidiva de TB pulmonară a fost diagnosticată mai frecvent în cadrul adresării după asistență medicală, în special grupul de vârstă AVS - 72,9%, urmat de AMÎ - 63,9% apoi de AT cu 56,6% cazuri. Recidiva de TB pulmonară în grupul de vârstă AT a fost mai des diagnosticată în cadrul controlului profilactic 43,4%.

Caracteristicile distinctive ale recidivelor în perioada de urmărire au fost vizibile în special la grupul de pacienți adulți vârstnici și senili. Problema identificării și dificultatea diagnosticării recidivelor la această categorie de vârstă este cauzată nu numai de particularitățile și exprimare insuficientă a tabloului clinic, ci și de cursul uneori lung al recidivei a tuberculozei pulmonare dezvoltate sub pretextul patologiilor concomitente.

În rezultatul studierii rolului patologiilor concomitente în dezvoltarea recidivei tuberculozei pulmonare s-a determinat, că patologie concomitentă s-a înregistrat în 70,3% (503) cazuri din 715 cazuri de recidivă a tuberculozei pulmonare, notificate în perioada 2019-2020. O patologie concomitentă a fost înregistrată la 305 (42,7%) pacienți, două sau mai multe patologii în 198 (27,6%) cazuri. Variabilitatea spectrului patologiei concomitente și frecvența acestora sunt după cum urmează: infecția HIV - 11,2%, alcoolism cronic - 11,2%, boli mintale - 7,8%, boli hepatice, inclusiv hepatita virală B, C, B+C - 7,5%, boală pulmonară obstructivă cronică - 2,8%, diabet zaharat - 2,5%, dependența de droguri - 2,1%, boli ale tractului gastrointestinal - 1,4%, neoplasme pulmonare - 0,7%, infecția COVID-19 - 1,1%. Printre 8 pacienți cu recidivă de TB pulmonară în asocieră cu COVID-19, 3 cazuri s-au înregistrat cu formă severă a infecției COVID-19, 5 au fost diagnosticați cu forma moderată a COVID-19. Cazurile notificate cu TB/COVID-19 nu au avut o progresie clinică și radiologică notabilă a procesului tuberculos și nu a fost nevoie de intensificarea tratamentului antituberculos.

La evaluarea structurii de gen a comorbidităților, s-a evidențiat predominarea la pacienții de gen masculin 78,6% ($p < 0,001$), iar în structura de vârstă - predomină la persoanele în vârstă aptă de muncă 88,8% ($p < 0,001$). În același timp, rezultatele obținute demonstrează riscul ridicat de dezvoltare a recidivei TB pulmonară și rezultate nefavorabile în rândul pacienților vârstnici cu patologie cronică comorbidă. Cele mai semnificative tulburări și interdependență s-au remarcat în cazurile de combinație a tuberculozei cu BPOC, care au fost observate indiferent de vârstă și gen.

Cu privire la starea socială a pacienților cu recidivă a TB pulmonară, s-a determinat a fi complexă. Repartizarea pacienților în funcție de gradul de risc de influență negativă asupra evoluției TB în funcție de tipul lor de activitate (muncă, student, pensionar, șomer etc.) nu a relevat diferențe semnificativ semnificative. S-a constatat că majoritatea pacienților (85,0%) aveau un statut socioeconomic scăzut. În fiecare categorie de vârstă a pacienților au existat persoane care s-au aflat în trecut în locuri de detenție sau migrantți cu condiții de viață nesatisfăcătoare.

În rezultatul studierii potențialului energetic al limfocitelor s-a determinat că conținutul de limfocite CD-3 înainte de tratament antiTB în ambele loturi au fost aproximativ la același nivel $65,4 \pm 1,80$ în lotul de bază TPcR și $63,3 \pm 1,70$ în lotul control TPfR (fără diferențe statistice), însă scăzut în comparație cu cei sănătoși ($67,4 \pm 0,53$). După tratament, faza intensivă, conținutul de limfocite CD-3 în ambele loturi a crescut, cu creștere semnificativă în lotul de control TPfR ($69,0 \pm 1,89$, $p < 0,05$). Astfel, conținutul de limfocite CD-3 înainte de tratament a fost mai afectat la

pacienții cu TPcR, lotul de bază. După tratament, s-a observat o creștere a conținutului de limfocite CD-3, dar această creștere a fost mai semnificativă la pacienții cu TPfR, lotul de control. Activitatea funcțională a limfocitelor T conform RBTL cu PHA a fost suprimată mai pronunțat decât parametrii cantitativi ai limfocitelor și limfocitelor CD-3. Înainte de tratament, activitatea funcțională a limfocitelor T la pacienții cu TPcR a fost suprimată semnificativ față de persoanele sănătoase ($60,3 \pm 0,51$, față de $79,9 \pm 1,16$, $p < 0,001$). Activitatea aldolazei (ALD), la pacienții cu TPcR înainte de tratament a fost semnificativ mai joasă în comparație cu persoanele sănătoase ($p < 0,01$). La pacienții cu TPfR, activitatea ALD înainte de tratament, a fost ridicată semnificativ în comparație cu persoanele sănătoase ($p < 0,001$). Studiul parametrilor metabolismului limfocitelor a relatat că activitatea LDH la pacienții cu TPcR, înainte de tratament, a fost semnificativ mai joasă/suprimată ($135 \pm 2,6$) IU/l față de sănătoși ($166 \pm 5,7$, $p < 0,001$). La pacienții cu TPfR, activitatea LDH înainte de tratament a fost în limitele normei ($153 \pm 4,3$). După tratament, activitatea LDH la pacienții cu TPfR a crescut semnificativ ($180 \pm 5,6$, $p < 0,01$), însă la lotul TPcR a crescut nesemnificativ ($143 \pm 3,5$, $p > 0,05$). Astfel, activitatea aldolazei și lactatdehidrogenazei la bolnavii din lotul de bază (TPcR) a fost deprimată (scăzută) iar la bolnavii din lotul de control (TPfR) – activată. După tratament, activitatea ALD a crescut semnificativ ($p < 0,05$) și s-a apropiat de valorile la persoanele sănătoase.

În rezultatul studierii asocierii polimorfismelor – 94delATTG al genei NFkB1 și rs897200 al genei STAT4 cu tuberculoza pulmonară în populația Republicii Moldova 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 polimorfismului –94delATTG al genei NFkB1 cu tuberculoza pulmonară în populația Republicii Moldova.

6. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect în formă de publicații

1. Articole în reviste științifice

1.1. în reviste din bazele de date Web of Science și SCOPUS

1. VARZARI, A.; DEYNEKO, I.V.; TUDOR, E.; GRALLERT, H.; ILLIG, T. Synergistic effect of genetic polymorphisms in TLR6 and TLR10 genes on the risk of pulmonary tuberculosis in a Moldavian population. *Innate Immunity*. 2021, 27(5), 365-376. ISSN: 1753-4259. doi: 10.1177/17534259211029996. (IF: 2.680).
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*. 2021 (în tipar). ISSN 2075-1230 (Print).

1.2. în alte reviste din străinătate recunoscute

1. ТУДОР, Е.М.; ЯВОРСКИЙ, К.М.; БРУМАРУ, А.Г.; КОРЛОТЯНУ, А.А.; БОЛОТНИКОВА, В.А., МОСКОВЧУК, А.Ф.; АКСЕНТИЙ, Е.И. Современные возрастспецифические различия и клиничко-эпидемиологические особенности рецидивов туберкулеза легких у взрослых у взрослых больных Республики Молдова. *Вестник ЦНИИТ*, 2021 (în tipar). ISSN: 2587-6678.

1.3. în reviste din Registrul National al revistelor de profil, cu indicarea categoriei

- categoria B

1. ТУДОР, Е.; ЯВОРСКИЙ, К.; БОЛОТНИКОВА, В.; БРУМАРУ, А.; МОСКОВЧУК, А.; КРИВЕНКО, Г. Коморбидность как вызов в диагностике и лечении туберкулеза. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2021, nr. 1(69), 124-129. ISSN: 1857-0011.
2. TUDOR, E.; MOSCOVCIUC, A.; SIMIONICA, I.; CIOBANU, Z.; PISARENCO, S.; HAIDARLÎ, I.; IAVORSCHI, C.; SAIN, D.; RÎVNEAC, L. Interconexiunea tuberculozei și a bolilor pulmonare nespecifice: probleme actuale (sumarul literaturii). *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2020, nr. 4(68), 114-117. ISSN: 1857-0011.
3. HAIDARLÎ, I., TUDOR, E., ALEXANDRU, S., RÎVNEAC, L., BOLOTNICOVA, V., CULA, E., GUȚU-GRECU, M., MARUSCEAC, I. Structura letalității prin recidiva tuberculozei pulmonare. *Buletinul Academiei de științe a Moldovei Științe Medicale*. Chișinău, 2021, nr.1(69), p. 15-20. ISSN 1857-0011.
4. PISARENCO S., PISARENCO C., MARTÎNIUC C., MANEA M., VOLOȘCIUC I. Aspecte medicale și legale ale identificării pacientului. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2021, 1(69), p. 179-184. ISSN 1857-0011.

2. Teze ale conferințelor științifice

- în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

1. ПИСАРЕНКО Н.К., ПИСАРЕНКО С.В., МАРТЫНЮК К.И., КОНДРАЦКИ Д.П. Характеристика общей смертности и смертности от болезней органов дыхания в Республике Молдова. În: *31-ый Национальный конгресс по болезням органов дыхания*: 26-29 октября 2020 г. Москва: ДизайнПресс, 2021.
2. МОСКОВЧУК, А.Ф., ТУДОР, Е.М., БОЛОТНИКОВА, В.А., ШИНКАРЕНКО, И.В. Пожилой больной хронической обструктивной болезнью легких: особенности и возможности современной реабилитации и вторичной профилактики. *Сборник трудов XXX Конгресса по болезням органов дыхания*. Москва, 27-30 октября 2020, с. 96. ISBN 978-5-901450-19-2.
3. 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. *Сборник трудов XXXI Конгресса по болезням органов дыхания*. Москва, 26-29 октября 2021 (в печать).
4. ЯВОРСКИЙ, К.М.; ТУДОР, Е.М.; БОЛОТНИКОВА, В.А.; БРУМАРУ, А.Г.; КОРЛОТЯНУ, А.А.; МОСКОВЧУК, А.Ф.; КУЛЬЧИЦКАЯ, С.С.; ОЛЕЙНИК, В.К. Заболеваемость туберкулёзом детей и подростков и значимость взаимодействия врачей фтизиопульмонологической службы и общей медицинской сети муниципия Кишинёв Республики Молдова в условиях борьбы с новой коронавирусной инфекцией COVID–19. В: *IX Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков»*. Ялта, 05-07 апреля 2021. http://www.humanhealth.ru/images/conference/05-07_04_2021/Tezisy/15.pdf

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. Potențialul energetic al limfocitelor pot fi biomarker în diagnosticul și monitorizarea dinamicii evoluției tratamentului antituberculos la pacienții cu tuberculoză pulmonară. Polimorfismul STAT4 rs897200 poate fi considerat un potențial biomarker pentru prezicerea dezvoltării tuberculozei pulmonare în populația Republicii Moldova.

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, Microscopie, 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.

10. Colaborare la nivel internațional în cadrul implementării proiectului

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.**, Iavorschi C., Brumaru A., Bolotnicov V., Rîvneac L., Corloteanu A., Moscovciuc A.

Titlul manifestării: “A patra conferința internațională cu genericul „în căutarea cîilor 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). 8-9.12.2021.

Titlul raportului: *Эпидемиологические и медико-социальные аспекты рецидива туберкулеза в Республике Молдова*. oral/abstract.

13. Aprecierea și recunoașterea rezultatelor obținute în proiect

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 doctorat / postdoctorat susținute și confirmate în anul 2021 de membrii echipei proiectului

16. Materializarea rezultatelor obținute în proiect

17. Informație suplimentară referitor la activitățile membrilor echipei în anul 2021

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

- *Membru/președinte al comitetului organizatoric/științific*

Conferință științifică cu participare internațională cu genericul ”Actualități în etiologia, patogenia, profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice”, consacrată aniversării a 90 de ani de la nașterea Medicului Emerit Chiril Draganiuc, 27 aprilie 2021. Tudor E., Iavorschi C.

- **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*

Membru: 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
Procopișin Larisa, doctor în științe medicale, conferențiar 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
Procopișin Larisa, doctor în științe medicale, conferențiar cercetător

Expeti ai ANACEC la evaluarea externă întru acreditarea programelor de studii superioare de licență și master: 0910.1. Sănătate publică; și Management în Sănătate publică

Tudor Elena, doctor în științe medicale, conferențiar cercetător

Comisia curativă de control a Institutului de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”;
Pisarenco Sergiu, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

Cursuri de formare continuă (Catedra de Pneumoftiziologie), realizate on-line: Perioada: 15.03.2021 - 02.04.2021 Denumirea cursului: „Diagnosticul diferențial ale bolilor aparatului respirator și a tuberculozei”; Perioada: 17.05.2021-02.06.2021 Denumirea cursului: „TB la copii”.
Rotaru-Lungu C.

Seminarul Științific de profil. Specialitatea 321.07 – Ftiziopneumologie. Teza de doctor în științe medicale „*Particularitățile etiologice, clinico-epidemiologice și de management ale pneumoniilor nosocomiale de nivelul instituției medicale republicane*”. Doctorand: Cristina Toma, Disciplina de Pneumologie și Alergologie, USMF ”Nicolae Testemițanu”. **Recenzent: Moscovciuc A.**, dr. în șt. med., conf. cercetător.

Consiliului științific specializat D 54.321-21-46. Teză de dr. în șt. med. „Particularitățile etiologice, clinico-epidemiologice și de management ale pneumoniilor nosocomiale de nivelul instituției medicale republicane”. Specialitatea 321.07 – Ftiziopneumologie. 01 decembrie 2021. Doctorand: Toma C. Conducător științific: Botnaru V., dr. hab. în șt. med., prof.univ. Consultant științific: Balica I., dr. hab. în șt. med., conf.univ.

Președinte: Iavorschi Constantin, dr. hab. în șt. med., profesor cercetător

Secretar: Tudor Elena - dr. în șt. med., conferențiar cercetător

Consiliului științific specializat D 321.16-21-17: Teză de doctor în științe medicale ”Impactul stresului oxidativ în patogenia rinosinuzitei cronice polipoase. 321.16 – Otorinolaringologie. 30.06.2021. Doctorand: Istratenco Ala. Conducător științific: Cabac Vasile, doctor în științe medicale, conferențiar universitar. Consultant științific: Vișnevschi Anatolie, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

Membru: Tudor Elena, dr. în șt. med., conferențiar 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, **Secretar responsabil al numărului 1 (69) 2021.** „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale”.
4. Tudor E., dr. în șt. med., conf. cercetător, “Cronica sănătății publice”.

➤ **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.

Recomandări metodologice elaborate și implementate în activitatea autorităților publice centrale și locale

Procopisin, L., Rotaru-Lungu, C. „Astmul bronșic la adult”. Protocol clinic național, 2021, 65 p. (în tipar)

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, în ultimii ani, povara recidivei tuberculozei pulmonare rămâne înaltă, în ciuda tendinței de scădere, inclusiv și a incidenței globale a tuberculozei (TB). Numărul recidivelor a scăzut de la 725 în 2016 la 386 în 2020. Ponderea recidivelor în incidența globală în anul 2020 a crescut în comparație cu anul 2016 – de la 20,3%, la 21,9 în 2020 %, care demonstrează consecințele pandemiei COVID-19 și măsurile antiepidemice și organizatorice asociate. Acest lucru este evidențiat și în structura formelor clinice de TB pulmonară și a fazelor procesului tuberculos în cazurile de recidivă a TB. În prim plan apar procesele extinse sub formă de TB pulmonară diseminată de la 3,2% în 2019 la 5,6% în 2020 și fibro-cavitară de la 4,6% în 2019 la 5,3% în 2020. Acest lucru s-a exprimat cel mai semnificativ prin creșterea extinderii leziunilor și a proporției (%) de distrucție a țesutului pulmonar de la 33,3% în 2019 la 60,0% în 2020 și a indicatorilor de eliminare de MBT de la 35,1% la 77,9% care caracterizează severitatea situației epidemiologice și nivelul de organizare a detectării, diagnosticului. TB infiltrativă, în

anul 2019, a predominat în structura formelor clinice la toate grupele de vârstă: adulți tineri (AT) - 97,6%, formele diseminată și fibro-cavitară au predominat în grupele de vârstă mijlocie și varsta înaintată (AMÎ) – 9,4% și adulți vârstnici și senili (AVS) – 7,8%. Astfel, cea mai severă evoluție a recidivei TB pulmonară s-a remarcat la persoanele adulți tineri (AT) și adulți de vârstă mijlocie și varsta înaintată (AMÎ). În primul an de observație a pacienților din grupul inactiv, recidiva TB pulmonară s-a dezvoltat mai frecvent în grupul de vârstă AT - 14,5%. După un an de supraveghere cel mai frecvent s-a remarcat în grupul AMÎ - 91,0%. Recidiva de TB pulmonară a fost diagnosticată mai frecvent în cadrul adresării după asistență medicală, în special grupul de vârstă AVS - 72,9%, în grupul de vârstă AT a fost mai des diagnosticată în cadrul controlului profilactic - 43,4%.

Studierea și cunoașterea problemei diferențelor specifice vârstei și a caracteristicilor patogenezei și patokinezei recidivei TB pulmonare și a rezultatelor acestora, sunt relevante și foarte importante pentru sănătatea publică, având în vedere situația epidemiologică și demografică actuală. Necesitatea acestei analize multidimensionale a fost dictată de sarcina mare a incidenței de TB și dificultăți în diagnostic la pacienții de diferite grupe de vârstă. Rezultatele obținute cu privire la caracteristicile specifice vârstei a recidivei TB pulmonare, care prezintă o mare importanță practică, se recomandă de a fi utilizate în elaborarea strategiilor și programelor de răspuns la TB, care vor oferi abordări diferențiate a tacticilor de management și observare a cazurilor în dependență de vârstă.

Patologie concomitentă s-a înregistrat în 70,3% (503) cazuri din 715 cazuri de recidivă a TB pulmonare, notificate în perioada 2019-2020. O patologie concomitentă a fost înregistrată la 305 (42,7%) cazuri, două sau mai multe patologii în 198 (27,6%) cazuri. Rezultatele obținute demonstrează riscul ridicat de dezvoltare a recidivei TB pulmonară și rezultate nefavorabile în rândul pacienților vârstnici cu patologie cronică comorbidă. Cele mai semnificative tulburări și interdependență s-au remarcat în cazurile de combinație a tuberculozei cu BPOC, diabet zaharat ș.a. care au fost observate indiferent de vârstă și gen.

În rezultatul studierii potențialului energetic al limfocitelor s-a determinat că acesta poate fi biomarker în diagnosticul și monitorizarea dinamicii evoluției tratamentului antituberculos la pacienții cu tuberculoză pulmonară. Polimorfismul rs897200 al genei STAT4 poate fi considerat un potențial biomarker pentru prezicerea dezvoltării tuberculozei pulmonare în populația Republicii Moldova.

Summary:

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

According to data obtained in recent years, the burden of recurrence of pulmonary tuberculosis remains high, despite the declining trend, including the overall incidence of tuberculosis (TB). The number of recurrences decreased from 725 in 2016 to 386 in 2020. The share of recurrences in the overall incidence in 2020 increased compared to 2016 - from 20.3% to 21.9 in 2020%, which demonstrates the consequences of the COVID -19 pandemic and associated anti-epidemic and organizational measures. This is also highlighted in the structure of the clinical forms of pulmonary TB and the phases of the tuberculous process in cases of TB recurrence. In the

foreground are the widespread processes in the form of disseminated pulmonary TB from 3.2% in 2019 to 5.6% in 2020 and fibro-cavitary from 4.6% in 2019 to 5.3% in 2020. This thing is expressed most significantly by increasing the extent of lesions and the proportion (%) of lung tissue destruction from 33.3% in 2019 to 60.0% in 2020 and MBT elimination indicators from 35.1% to 77, 9% that characterize the severity of the epidemiological situation and the level of organization of detection, diagnosis. Infiltrative TB, in 2019, predominated in the structure of clinical forms in all age groups: young adults (TA) - 97.6%, disseminated and fibro-cavitary forms predominated in middle age and advanced age groups (AMI) - 9.4% and elderly and senile adults (AVS) - 7.8%. Thus, the most severe evolution of pulmonary TB recurrence was noted in young adults (TA) and middle-aged and elderly adults (MA). In the first year of patients observation in the inactive group, pulmonary TB recurrence developed more frequently in the AT age group - 14.5%. After one year of surveillance, the most common was in the AMI group - 91.0%. The recurrence of pulmonary TB was diagnosed more frequently in the treatment after medical care, especially the age group AVS - 72.9%, in the age group TA was more often diagnosed in prophylactic control - 43.4%.

Studying and knowing the problem of age-specific differences and the characteristics of the pathogenesis and pathokinesis of pulmonary TB recurrence and their results are relevant and very important for public health, given the current epidemiological and demographic situation. The need for this multidimensional analysis was dictated by the high burden of TB incidence and diagnostic difficulties in patients of different age groups. The results obtained regarding the age-specific characteristics of pulmonary TB recurrence, which are of great practical importance, are recommended to be used in the development of TB response strategies and programs, which will provide differentiated approaches to management and observation tactics of the cases depending on the age.

Concomitant pathology was registered in 70.3% (503) cases out of 715 cases of recurrence of pulmonary TB, reported in the period 2019-2020. A concomitant pathology was registered in 305 (42.7%) cases, two or more pathologies in 198 (27.6%) cases. The obtained results demonstrate the high risk of developing pulmonary TB recurrence and unfavorable results among elderly patients with chronic comorbid pathology. The most significant disorders and interdependence were noted in cases of combination of tuberculosis with COPD, diabetes, etc. which were observed regardless of age and gender.

As a result of studying the energy potential of lymphocytes, it was determined that it may be a biomarker in the diagnosis and monitoring of the dynamics of the evolution of antituberculosis treatment in patients with pulmonary tuberculosis. The rs897200 polymorphism of the STAT4 gene can be considered a potential biomarker for predicting the development of pulmonary tuberculosis in the population of the Republic of Moldova.

19. Recomandări, propuneri

Se recomandă de a utiliza rezultatele obținute cu privire la caracteristicile specifice vârstei a recidivei TB pulmonare întru elaborarea strategiilor și programelor de răspuns la TB, care vor oferi abordări diferențiate a tacticilor de management și observare a cazurilor în dependență de vârstă.

În diagnosticul și monitorizarea dinamicii evoluției tratamentului antituberculos la pacienții cu tuberculoză pulmonară de a utiliza potențialul energetic al limfocitelor.

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

Cheltuieli, mii lei				
Denumirea	Cod		Anul de gestiune	
	Eco (k6)	Aprobat	Modificat +/-	Precizat
Cheltuieli	2	1129,10		1129,10
Cheltuieli de personal	21	1071,47		1071,47
Remunerarea muncii	211	864,09		864,09
Remunerarea muncii angaj. conf. statelor	2111	864,09		864,09
Remunerarea muncii angaj. conf. statelor	211180	864,09		864,09
Contribuții și prime de asigurări obligatorii	212	207,38		207,38
Contribuții de asigurări sociale de stat oblig.	212100	207,38		207,38
Stocuri de materiale circulante	33	57,63		57,63
Procurarea materialelor pentru scopuri didactice, științifice și alte scopuri	335110	57,63		57,63
Total		1129,10		1129,10

Directorul organizației _____ Sofia ALEXANDRU
(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	03.01.2020	
2.	Pisarenco Serghei	1954	dr. hab. în șt med. conf. univer.	0,25	03.01.2020	
3.	Simionică Iurie	1952	dr. în șt. med., conf. cercet	0,25	03.01.2020	
4.	Iavorschi Constantin	1951	dr. hab. în șt med. prof. cercet.	1,0	03.01.2020	
5.	Varzari Alexandru	1976	dr. în șt. boil., conf. cercet.	1,0	03.01.2020	
6.	Bolotnicov Valentina	1937	dr. în șt. med., conf. cercet	0,75	03.01.2020	
7.	Moscovciuc Ana	1941	dr. în șt. med., conf. cercet	0,25	03.01.2020	
8.	Brumaru Albina	1955	dr. în șt. med., conf. cercet	1,0	03.01.2020	
9.	Pîrllog Irina	1984		1,0	03.01.2020	
10.	Corloteanu Andrei	1971		0,25	03.01.2020	
11.	Ghinda Serghei	1948	dr. hab. în șt med. prof. cercet.	0,5	03.01.2020	
12.	Privalov Elena	1969	dr. în șt. biol., conf. cercet.	0,5	03.01.2020	
14.	Rotaru-Lungu Corina	1974		0,5	03.01.2020	
15.	Scaletchi Valentina	1970	dr. în șt. med.	0,25	04.01.2021	
16.	Ciobanu Zinaida	1998		0,25	03.01.2020	

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

Modificări în componența echipei pe parcursul anului 2021					
Nr	Nume, prenume	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării
1.					
2.					

Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor la data raportării	
--	--

Directorul organizației _____ Sofia ALEXANDRU
(numele, prenumele, semnătura)

Contabil șef _____ Tatiana PAȘA
(numele, prenumele, semnătura)

Conducătorul proiectului _____ Elena TUDOR
(numele, prenumele, semnătura)

Data: _____

LS

