

RECEPȚIONAT

Agenția Națională pentru Cercetare
și Dezvoltare _____

_____ 2024

AVIZAT

Secția AȘM _____

_____ 2024

RAPORT ȘTIINȚIFIC ANUAL

pentru etapa 2023

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 2024

CUPRINS:

| | |
|--|----|
| 1. Scopul și obiectivele etapei 2023 | 3 |
| 2. Acțiunile planificate și realizate în 2023 | 3 |
| 3. Impactul științific/social și/sau economic al rezultatelor științifice obținute | 6 |
| 4. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect 2023 | 7 |
| Lista participărilor la conferințe | 7 |
| Promovarea rezultatelor cercetărilor obținute în proiect în mass-media | 8 |
| 5. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect 2023 în limba română | 10 |
| 6. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect 2023 în limba engleză | 11 |
| 7. Lista publicațiilor științifice 2023 | 12 |
| 8. Executarea devizului de cheltuieli | 15 |
| 9. Componenta echipei proiectului pentru anul 2023 | 16 |

1. Scopul etapei 2023 conform proiectului depus la concurs

Particularități microbiologice și de tratament ale recidivei tuberculozei pulmonare.

2. Obiectivele etapei 2023

1. Cercetarea aspectelor microbiologice ale recidivei tuberculozei pulmonare.
2. Studiarea rezultatului tratamentului antituberculos la pacienții cu recidiva tuberculozei pulmonare.
3. Particularități imunogenetice ale recidivei tuberculozei pulmonare.

3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor etapei 2023

1. A studia aspectele microbiologice ale recidivei tuberculozei pulmonare.
2. De analizat rezultatul tratamentului antituberculos efectuat anterior la pacienții cu recidiva tuberculozei pulmonare.
3. A determina particularitățile imunogenetice ale recidivei tuberculozei pulmonare.

4. Acțiunile realizate

1. S-a studiat aspectele microbiologice ale recidivei tuberculozei pulmonare prin analiza datelor de rezistență a *M. tuberculosis*. Datele obținute au fost completate cu date din Sistemul Informațional de Monitorizare și Evaluare a Tuberculozei și datele obținute din fișa medicală.
2. S-a analizat rezultatul tratamentului antituberculos efectuat anterior la pacienții cu recidiva tuberculozei, prin analiza datelor cazului nou de tuberculoză, obținute din fișa medicală și completate din Sistemul Informațional de Monitorizare și Evaluare a Tuberculozei.
3. Pentru studierea nivelelor proteinelor de fază acută la pacienții cu tuberculoză pulmonară cu și fără recidivă TB s-a cercetat conținutul factorilor C3 și C4 ai complementului, haptoglobinei, ceruloplasminei, properdinei, proteiei C-reactive, IL-6, VSH, conținutul leucocitelor. Au fost examinate 2 loturi de pacienți: lotul de bază - 55 pacienți cu recidiva TB, lotul de control - 55 pacienți cu tuberculoză pulmonară fără recidivă TB și 50 de personae sănătoase. Conținutul de proteine de fază acută a fost studiat la pacienți înainte și după faza intensivă a tratamentului.
4. Pentru determinarea factorilor imunogenetici s-a studiat 46 de polimorfisme a 28 de gene a imunității înnăscute (TLR1, TLR2, TLR4, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, CD14, MyD88, IRAK2, TICAM-2, IRAK4, TIRAP, TOLLIP, TRAF6, ASPMR1, SLC11A1, IL1B, IL10, IFNG, TNF, IRAK1, FOXP3, STAT4 și NFkB1) care au fost selectate pentru genotipare după următoarele criterii: (i) asocieri descrise anterior cu boli infecțioase și/sau (ii) funcționalitate sugerată sau dovedită la nivel molecular, (iii) prevalență ridicată în populația din Europa (frecvența alelelor minore $>0,05$, conform bazei de date a proiectului 1000 de genomi) și (iv) corelație scăzută sau moderată cu alte SNP ($r^2 < 0,80$). Toate polimorfismele, cu excepția variantelor de inserție/deleție rs111200466 în TLR2 (-196 până la -174 ins/del) și rs28362491 în NFkB1 (-94ATTGins/del), au fost polimorfisme cu un singur nucleotidă (SNP). Genotiparea locilor polimorfi a fost efectuată cu ajutorul spectrometriei de masă MALDI TOF, precum și metodele PCR (reacție în lanț a polimerazei) și PCR-RFLP (reacție în lanț a polimerazei - polimorfism de lungime a

fragmentului de restricție), urmată de separarea fragmentelor de amplificare/restricție într-un gel de agaroză sub influența unui câmp electric. Lotul de bază a inclus 306 pacienți neînrușiți, cu o vârstă medie de $40,7 \pm 12,7$ ani. Pacienții cu imunodeficiență (din cauza infecției cu HIV, diabet, cancer sau cei care primesc terapie imunosupresoare) au fost excluși din studiu. Recidiva TB au fost în 90 de cazuri. Toți pacienții erau de origine europeană, majoritatea fiind de origine moldovenească (91,5%). Lotul de control a constituit 251 persoane sănătoase neînrușite, potriviți etnic cu lotul de bază, majoritatea fiind moldoveni (87,0%) cu vârsta medie de $47,6 \pm 14,1$ ani. Au fost selectate din focarele de TB. S-au exclus cazurile cu antecedente de TB. Analiza datelor: Testul Hardy-Weinberg folosind programul SNPstats. Semnificația statistică a fost definită ca $p < 0,05$. Corecția Bonferroni a fost aplicată la valorile originale (nominale) p, utilizând un factor de multiplicare de $1/46 = 0,02174$, reflectând numărul total de teste efectuate. Toate datele au fost analizate folosind software-ul SNPStats.

5. Rezultate obținute

Conform rezultatului spectrului de rezistență a *M. Tuberculosis*, în cazurile cu o recidivă TB a predominat forma drogrezistentă în 58,8% cazuri, printre care cazuri MDR în 56,2%, preXDR și XDR TB 16,2% cazuri, mono, polirezistență în 16,0% în 8,0%, și 11,3% cazuri cu RR rezistență. În cazurile cu recidivă TB repetată a predominat forma rezistență de TB în 55,2% cazuri, cu cazuri egale de TB MDR și cazuri cu rezistență extinsă a câte 42,8%. În cazurile de TB fără recidivă a predominat TB sensibilă în 73,1% cazuri, și 26,9% cazuri rezistente, dintre care TB MDR 42,0% fără cazuri de TB XDR. Mono-, polirezistența a constituit 58,0% dintre cazurile rezistente.

Cazurile cu recidivă TB au urmat tratament conform categoriei I - 44,6% cazuri, conform categoriei II - 26,2% cazuri și tratament individualizat în 29,2% cazuri. În cazurile de TB fără recidivă, categoria I de tratament a urmat 83,8% din cazuri și 0,4% categoria II și 15,8% tratament individualizat. Cazul nou de TB a finalizat tratamentul cu categoria vindecat în 46,3% cazuri, cu categoria tratament încheiat în 31,4%, pierdut din supraveghere în 5,2% cazuri, eșec al tratamentului în 4,8% cazuri și continuă tratamentul în 12,3% cazuri. Tratamentul recidivei TB a finalizat cu calificativul vindecat în 27,9% cazuri, tratament încheiat în 26,3% cazuri, pierdut din supraveghere în 2,8% cazuri, eșec al tratamentului în 3,4% cazuri, continuă tratamentul în 35,4% cazuri și 4,4% deces. Astfel, predominarea în structura finalizării tratamentului, 53,7% de cazuri cu clasamentul tratament încheiat, pierdut din supraveghere, eșec și continue tratamentul poate fi una din cauzele dezvoltării recidivei TB. Apariția cazurilor de deces în structura finalizării tratamentului a recidivei TB, și pondere înaltă de cazuri care continue tratamentul denotă prezenta formelor extinse și avansate de TB, inclusiv cu drogrezistență.

În rezultatul studierii nivelurilor proteinelor de fază acută la pacienții cu tuberculoză pulmonară cu și fără recidivă s-a determinat că, conținutul de proteina C reactivă (PCR), la pacienții din ambele loturi, atât înainte, cât și după tratament, a fost semnificativ mai mare față de lotul sănătos (de la $p < 0,001$) la $p < 0,05$ în funcție de loturile comparate). Conținutul de haptoglobină (HPT), la pacienții din ambele loturi, atât înainte, cât și după tratament, de asemenea, a fost semnificativ mai mare decât în lotul sănătos (de la $p < 0,001$ la $p < 0,05$ respectiv). După tratament, conținutul de

haptoglobină în lotul de bază, recidivă TB, a fost mai mare decât în lotul de control înainte de tratament.

Conținutul de ceruloplasmină (CRP), la pacienții din ambele loturi, atât înainte, cât și după tratament, a fost semnificativ mai înalt decât în lotul persoanelor sănătoase (de la $p < 0,001$ la $p < 0,05$). După tratament, conținutul de ceruloplasmină a scăzut în ambele loturi ($p < 0,05$ în lotul de bază și $p < 0,01$ în lotul martor), însă la pacienții din lotul control a fost semnificativ mai înalt decât la pacienții din lotul de bază ($p < 0,001$), iar acest lucru nu permite să considerăm nivelele scăzute de ceruloplasmină în lotul de bază ca un predictor al unei evoluții nefavorabile a tuberculozei. Conținutul de properdin (PPD), la pacienții din ambele loturi înainte de tratament a fost semnificativ mai mare decât în lotul sănătos (de la $p < 0,01$ la $p < 0,05$, respectiv). După tratament, conținutul de properdin în lotul de bază a revenit la limitele normei, în timp ce în lotul de control a rămas peste normă ($p < 0,05$). Astfel, conținutul de ceruloplasmină și properdin în lotul de bază înainte de tratament a fost micșorat, spre deosebire de proteina C reactivă și haptoglobina, al căror conținut a fost crescut, ceea ce reduce semnificația ceruloplasminei și properdinei ca predictor ai evoluției nefavorabile a recidivei tuberculozei pulmonare.

Conținutul componentului C3 a complementului (C3), a fost micșorat înainte de tratament comparativ cu lotul cu persoane sănătoase, mai semnificativ în lotul de bază ($p < 0,001$) și în lotul de control ($p < 0,05$). În dinamică, după tratament, nu s-au observat modificări semnificative. Conținutul componentei C4 a complementului înainte de tratament a fost micșorat în comparație cu lotul sănătos, aproximativ același conținut în lotul de bază și control ($p < 0,001$). În dinamică, după tratament, a existat o creștere semnificativă a conținutului de componentă a complementului C4 în lotul de control de pacienți ($p < 0,01$). În consecință, semnificația componentelor C3 și C4 ca predictor ai evoluției nefavorabile a bolii în recidiva TB este, de asemenea, mică.

Conținutul de leucocite, la pacienții din ambele loturi, atât înainte, cât și după tratament, a fost semnificativ mai înalt decât în lotul sănătos (de la $p < 0,001$ la $p < 0,05$, în funcție de loturile comparate). După tratament, numărul de leucocite a scăzut în ambele grupuri ($p < 0,01$ în lotul de bază și $p < 0,05$ în lotul de control). Indicatorii conținutului de leucocite după tratament în loturile de pacienți examinați demonstrează că aceștia păstrează niveluri semnificativ ridicate.

Conținutul de IL-6, la pacienții din ambele loturi atât înainte, cât și după tratament a fost semnificativ mai mare decât în lotul sănătos (de la $p < 0,001$ la $p < 0,01$, respectiv). După tratament, numărul de IL-6, a scăzut în ambele loturi ($p < 0,001$ în lotul de bază și $p < 0,15$ în lotul de control). Conținutul de IL-6 la pacienții din lotul de bază înainte de tratament a fost semnificativ mai mare decât la pacienții din lotul de control ($p < 0,001$).

S-a constatat, că un conținut ridicat de leucocite se corelează moderat cu un conținut ridicat de proteină C reactivă ($r = 0,68$), se corelează slab cu un conținut ridicat de IL-6 ($r = 0,48$), VSH ($r = 0,38$), haptoglobină. ($r = 0,30$) și se corelează foarte slab cu un conținut ridicat de componentă a complementului C4 ($r = 0,20$). CRP ridicat se corelează puternic cu IL-6 ridicat ($r = 0,82$), are o corelație slabă cu haptoglobină ridicată ($r = 0,30$) și are o corelație foarte slabă cu complement C4 ridicat ($r = 0,22$). A existat o corelație slabă între conținutul ridicat de ceruloplasmină și conținutul ridicat de properdină ($r = 0,47$). A existat o corelație foarte slabă între valorile ridicate ale VSH și nivelurile ridicate de IL-6 ($r = 0,20$).

Rezultatele demonstrează că proteinele de fază acută sunt predictorii de bază a unui rezultat nefavorabil al tratamentului. Cei mai puternici predictorii pot fi indicii înalți: leucocite, proteină C reactivă, IL-6, VSH, haptoglobină. Rezultatele au demonstrat, că proteinele de fază acută sunt predictorii majori a unui tratament cu rezultat nefavorabil.

Compararea pacienților cu recidivă TB cu lotul de control, fără recidivă, a evidențiat rezultate semnificative pentru trei polimorfisme, și anume rs11466657 în gena TLR10 (model GA vs. AA: OR = 3,88, P = 0,0037), rs4755453 în gena TRAF6 (model recesiv (CC vs. GG/CG): OR = 4,62, P = 0,026) și rs8177374 în gena TIRAP (model dominant (CT/TT vs. CC): OR = 2,64, P = 0,012 ; model log-aditiv: OR = 2,41, P = 0,01). Este de remarcat faptul că, în toate trei cazuri, genotipurile care conțin alele rare apar ca factori de risc pentru dezvoltarea recidivei TB. Însă, niciuna dintre asociațiile identificate nu a fost confirmată semnificativ după corectarea pentru comparații multiple folosind metoda Bonferroni ($P > 0,05/46 = 0,00109$). La compararea a celor două loturi de studiu cu lotul persoanelor sănătoase a demonstrat o creștere semnificativă a frecvenței genotipului heterozigot GA al polimorfismului TLR10 rs11466657 numai în grupul de pacienți cu recidivă TB (OR = 4,06, P = 0,0027), în care, efectul genotipului GA asupra riscului de recidivă a fost comparabil cu efectul aceluiași genotip atunci când se compară două loturi de pacienți. Nu au fost identificate asocieri semnificative pentru polimorfismul rs4755453 din gena TRAF6. În cazul polimorfismului TIRAP rs8177374, au fost demonstrate asocieri semnificative pentru modelele dominant și log-aditiv, în timp ce direcția efectului asocierii identificate a fost diametral opus (model dominant: OR = 0,57, P = 0,036; log -model aditiv: OR = 2,41, P = 0,028) față de ceea ce s-a observat la compararea celor două loturi de pacienți (în acest caz a existat un efect protector). Aceste rezultate, indică faptul că nu afectează atât de mult susceptibilitatea la tuberculoză în general, ci mai degrabă contribuie la dezvoltarea recidivei TB.

Astfel, s-a determinat, că polimorfismele TLR10 rs11466657, TRAF6 rs4755453 și TIRAP rs8177374 pot acționa ca factori de risc pentru dezvoltarea recidivei TB și pot fi considerați potențiali biomarkeri pentru prezicerea dezvoltării tuberculozei pulmonare.

6. 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 TB. Proteinele de fază acută (factorii C3 și C4 ai complementului, haptoglobina, ceruloplasmina, properdina, proteina C-reativă, IL-6, VSH, conținutul leucocitelor) vor contribui la monitorizarea eficacității tratamentului antituberculos. Polimorfismele TLR10 rs11466657, TRAF6 rs4755453 și TIRAP rs8177374 pot acționa ca factori de risc pentru dezvoltarea recidivei TB și pot fi considerați potențiali biomarkeri pentru prezicerea dezvoltării recidivei TB. Polimorfismele genelor de rezistență/predispunere la dezvoltarea recidivei TB vor contribui la cunoașterea corelației particularităților genofondului populației cu legitățile dezvoltării recidivei TB și răspândii tuberculozei în republică, la cunoașterea mecanismelor fundamentale a tuberculozei și a determina grupele de risc întru dezvoltarea recidivei tuberculozei, a aplica măsuri argumentate de profilaxie individuală care vor contribui la ameliorarea situației epidemiologice a tuberculozei în republică și la prevenirea dezvoltării recidivelor, a tuberculozei rezistente și cu rezistență extinsă.

7. Colaborare la nivel național și internațional în cadrul implementării proiectului

1. Colaborare cu instituțiile de profil și AMP din Republica Moldova.
2. IP USMF "Nicolae Testemițanu"
3. Centrul de Imunodeficiență Primară, Freiburg, Germania
4. Universitatea Națională de Medicină din Harkov, Ucraina.

8. Dificultățile în realizarea proiectului

9. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect în formă de publicații (Anexa 2)

Medalii de aur obținute la expoziții și saloane internaționale

2nd edition of the Internațional Exhibition of Innovation and Tehnologi Transfer EXCELENT IDEA – 19-21 september, 2023. PANTEA, V.; ANDRONACHE, L.; SARDARI, V.; FULGA, A.; ȘVETȚ, I; GAMANIUC, M.; CHINDA, S.; Popa, V. Method for assessing the influence of biologically active substances on hidrogen sulphide production capacity by a biological tissue.

Medalii de bronz obținute la expoziții și saloane internaționale

Î"INFOINVENT". Expoziția Internațională Specializată. 22-24 noiembrie 2023. PANTEA, V., ANDRONACHE, L., SARDARI, V., FULGA, A., ȘVET, I., GAMANIUC, M., GHINDA, S., POPA, V. Metoda de apreciere a influenței substanțelor biologice active asupra capacității de producere a hidrogenului sulfurat de către un țesut biologic.

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

➤ Manifestări științifice internaționale (în străinătate) (comunicări)

Numele, prenumele, titlul științific al participantului: *Tudor E., dr. în șt. med., conf. cercetător*
Titlul manifestării: "A șasea Conferința internațională cu genericul „În căutarea modalităților 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). 23-24.08.2023*

Titlul raportului: Tuberculosis and cancer: Global challenge.

Numele, prenumele, titlul științific al participantului: *Tudor E., dr. în șt. med., conf. cercetător*

Titlul manifestării: Al 10-a Simpozion aniversar a Medicinii de familie.

Organizatori, țara, perioada desfășurării evenimentului: *Societatea Academică a Medicinii de Familie. Erevan. Armenia. 26-27.10.2023,*

Titlul raportului: *Interacțiunea medicamentelor antibacteriene cu medicamentele utilizate în tratamentul infecției cu SARS-CoV-2.*

➤ Manifestări științifice naționale (comunicări)

Numele, prenumele, titlul științific al participantului: *Iavorschi C., dr. hab. în șt. med., prof. cercetător.*

Titlul manifestării: „DA! Putem învinge tuberculoza”.

Organizatori, țara, perioada desfășurării evenimentului: *Societatea de Ftiziopneumologie din RM, IFP "Chiril Draganiuc". R. Moldova. Conferință științifico-practică consacrată Zilei Mondiale de combatere a tuberculozei, 24 martie 2023*

Titlul raportului: *Caracteristica tuberculozei MDR la copii.*

Numele, prenumele, titlul științific al participantului: *Tudor E., dr. în șt. med., conf. cercetător*
Titlul manifestării: „DA! Putem învinge tuberculoza”.

Organizatori, țara, perioada desfășurării evenimentului: Societatea de Ftiziopneumologie din RM, IFP “Chiril Draganiuc”. R. Moldova. Conferință științifico-practică consacrată Zilei Mondiale de combatere a tuberculozei, 24 martie 2023.

Titlul raportului: Particularitățile recidivei tuberculozei pulmonare

Numele, prenumele, titlul științific al participantului: *Iavorschi C., dr. hab. în șt. med., prof. cercetător*.

Titlul manifestării: ”Actualități în profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei”

Organizatori, țara, perioada desfășurării evenimentului: Societatea de Ftiziopneumologie din RM, IFP “Chiril Draganiuc”. R. Moldova. Conferință științifico-practică consacrată aniversării a 80 de ani de la nașterea ilustrului savant Dmitri Sain, dr. hab. în șt. med., prof. cercetător, 02 noiembrie 2023.

Titlul raportului: Istoricul Programului național de control al tuberculozei.

Numele, prenumele, titlul științific al participantului: *Tudor E., dr. în șt. med., conf. cercetător*

Titlul manifestării: ”Actualități în profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei”

Organizatori, țara, perioada desfășurării evenimentului: Societatea de Ftiziopneumologie din RM, IFP “Chiril Draganiuc”. R. Moldova. Conferință științifico-practică consacrată aniversării a 80 de ani de la nașterea ilustrului savant Dmitri Sain, dr. hab. în șt. med., prof. cercetător, 02 noiembrie 2023.

Titlul raportului: Viața și activitatea ilustrului savant Dmitri Sain, dr. hab. în șt. med., prof. cercetător.

Numele, prenumele, titlul științific al participantului: *Tudor E., dr. în șt. med., conf. cercetător*

Titlul manifestării: „Consolidarea și susținerea culturii drepturilor omului în TB”

Organizatori, țara, perioada desfășurării evenimentului: Societatea de Ftiziopneumologie din RM, IFP “Chiril Draganiuc”, Platforma TB. R. Moldova. Conferință științifico-practică consacrată Zilei Internaționale a Drepturilor Omului, 8 decembrie 2023.

Titlul raportului: Cercetări în tuberculoză.

11. Promovarea rezultatelor cercetărilor obținute în proiect în mass-media

- Emisiuni radio/TV de popularizare a științei

Participare în cadrul săptămânii de informare și conștientizare cu privire la tuberculoză în scopul creșterii eficienței răspunsului național la TB în contextul marcării Zilei Mondiale de combatere a tuberculozei cu genericul „DA! Putem învinge tuberculoza”, 20-25 martie 2023.

- Articole de popularizare a științei

12. Teze de doctorat / postdoctorat susținute și confirmate în anul 2023 de membrii echipei proiectului

Teză de postdoctorat confirmată cu titlul ”Recidiva tuberculozei”, Tudor E. Consultant științific Iavorschi C., dr. hab. în șt. med., prof. cercetător.

13. Concluzii

1. Predominarea în structura finalizării tratamentului cu 53,7% cazuri cu clasamentul tratament încheiat, pierdut din supraveghere, eșec și continue tratamentul poate fi una din cauzele dezvoltării recidivei TB. Apariția cazurilor de deces în structura finalizării tratamentului a recidivei TB, și pondere înaltă de cazuri care *continue tratamentul* denotă prezenta formelor extinse și avansate de TB, inclusiv cu drogrezistență.
2. În cazurile cu recidivă TB a predominat tratament conform categoriei II și individualizat cu 55,4% în raport cu cazurile de TB fără recidivă, unde predomină tratament de categoria I.
3. Proteinele de fază acută (factorii C3 și C4 ai complementului, haptoglobina, ceruloplasmina, properdina, proteina C-reactivă, IL-6, VSH, conținutul leucocitelor) sunt predictorii majori a unui tratament cu rezultat nefavorabil.
4. Polimorfismele TLR10 rs11466657, TRAF6 rs4755453 și TIRAP rs8177374 pot acționa ca factori de risc pentru dezvoltarea recidivei TB și pot fi considerați potențiali biomarkeri pentru prezicerea dezvoltării recidivei TB.

Conducătorul de proiect _____ / Elena TUDOR

Data: _____

LS

Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect în anul 2023**Proiectul din cadrul Programului de Stat (2020-2023)****“Particularitățile recidiveituberculozei pulmonare”****cifrul proiectului: 20.80009.8007.23**

Conform rezultatului spectrului de rezistență a *M. Tuberculosis*, în cazurile cu o recidivă TB a predominat forma drogrezistentă în 58,8% cazuri, printre care cazuri MDR în 56,2%, preXDR și XDR TB 16,2% cazuri, mono, polirezistență în 16,0% în 8,0%, și 11,3% cazuri cu RR rezistență. În cazurile cu recidivă repetată a predominat forma rezistență de TB în 55,2% cazuri, cu cazuri egale de TB MDR și cazuri cu rezistență extinsă a câte 42,8%. În cazurile de TB fără recidivă a predominat TB sensibilă în 73,1% cazuri. Cazurile cu recidivă TB au urmat tratament conform categoriei I - 44,6% cazuri, conform categorie II - 26,2% cazuri și tratament individualizat în 29,2% cazuri. În cazurile de TB fără recidivă, categoria I de tratament a urmat 83,8% din cazuri și 0,4% categoria II și 15,8% tratament individualizat. Cazul nou de TB a finalizat tratamentul cu categoria vindecat în 46,3% cazuri, cu categoria tratament încheiat în 31,4%, pierdut din supraveghere în 5,2% cazuri, eșec al tratamentului în 4,8% cazuri și continuă tratamentul în 12,3% cazuri. Tratamentul recidivei TB a finalizat cu calificativul vindecat în 27,9% cazuri, tratament încheiat în 26,3% cazuri, pierdut din supraveghere în 2,8% cazuri, eșec al tratamentului în 3,4% cazuri, continuă tratamentul în 35,4% cazuri și 4,4% deces. Astfel, predominarea în structura finalizării tratamentului cu 53,7% cazuri cu clasamentul tratament încheiat, pierdut din supraveghere, eșec și continue tratamentul poate fi una din cauzele dezvoltării recidivei TB. Pondere înaltă de cazuri care continue tratamentul denotă prezenta formelor extinse și avansate de TB, inclusiv cu drogrezistență. În rezultatul studierii nivelelor proteinelor de fază acută la pacienții cu tuberculoză pulmonară cu și fără recidivă TB s-a determinat că, proteinele de fază acută (factorii C3 și C4 ai complementului, haptoglobina, ceruloplasmina, properdina, proteina C-reactivă, IL-6, VSH, conținutul leucocitelor) sunt predictorii de bază a unui rezultat nefavorabil al tratamentului. Rezultatele au demonstrat, că proteinele de fază acută sunt predictorii majori a unui tratament cu rezultat nefavorabil. Cercetarea a 46 de polimorfisme a 28 de gene a imunității înăscute (TLR1, TLR2, TLR4, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, CD14, MyD88, IRAK2, TICAM-2, IRAK4, TIRAP, TOLLIP, TRAF6, ASAPMR1, SLC11A1, IL1B, IL10, IFNG, TNF, IRAK1, FOXP3, STAT4 și NFKB1) la pacienții cu recidivă TB cu lotul de control, fără recidivă, a evidențiat rezultate semnificative de asociere cu dezvoltarea recidivei TB pentru trei polimorfisme, rs11466657 în gena TLR10, rs4755453 în gena TRAF6 și rs8177374 în gena TIRAP. Astfel, polimorfismele TLR10 rs11466657, TRAF6 rs4755453 și TIRAP rs8177374 pot acționa ca factori de risc pentru dezvoltarea recidivei TB și pot fi considerați potențiali biomarkeri pentru prezicerea dezvoltării recidivei TB.

Summary of the activity and results obtained in the project in 2023
The project within the State Program (2020-2023)
“The peculiarities of pulmonary tuberculosis relapse”
project number: 20.80009.8007.23

According to the result of the spectrum of resistance of M. Tuberculosis, in cases with a relapse of TB, the drug-resistant form prevailed in 58.8% cases, among which MDR cases in 56.2%, preXDR and XDR TB 16.2% cases, mono, polyresistance in 16.0% in 8.0%, and 11.3% cases with RR resistance. In cases with repeated relapse, the resistant form of TB predominated in 55.2% of cases, with equal cases of MDR TB and cases with extended resistance of 42.8% each. In TB cases without recurrence, sensitive TB predominated in 73.1% of cases. Cases with TB recurrence followed treatment according to category I - 44.6% cases, according to category II - 26.2% cases and individualized treatment in 29.2% cases. In TB cases without relapse, treatment category I followed 83.8% of cases and 0.4% category II and 15.8% individualized treatment. The new TB case completed treatment with the cured category in 46.3% cases, with the treatment ended category in 31.4%, lost to surveillance in 5.2% cases, treatment failure in 4.8% cases and continues treatment in 12.3% cases. TB relapse treatment ended with the qualification cured in 27.9% of cases, treatment completed in 26.3% of cases, lost to surveillance in 2.8% of cases, treatment failure in 3.4% of cases, continued treatment in 35.4 % cases and 4.4% death. Thus, the predominance in the structure of treatment completion with 53.7% of cases classified as completed treatment, lost from surveillance, failure and continue treatment may be one of the causes of the development of TB relapse. The high proportion of cases continuing treatment denotes the presence of extended and advanced forms of TB, including drug resistance. As a result of studying the levels of acute phase proteins in patients with pulmonary tuberculosis with and without TB relapse, it was determined that acute phase proteins (complement factors C3 and C4, haptoglobin, ceruloplasmin, properdin, C-reactive protein, IL-6, ESH, leukocyte content) are basic predictors of an unfavorable treatment outcome. The strongest predictors are high indices of indicators: leukocytes, C-reactive protein, IL-6, ESR, haptoglobin. The results demonstrated that acute phase proteins are major predictors of a treatment with an unfavorable outcome. Investigation of 46 polymorphisms of 28 innate immunity genes (TLR1, TLR2, TLR4, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, CD14, MyD88, IRAK2, TICAM-2, IRAK4, TIRAP, TOLLIP, TRAFDR6, ASAPMR1, SLC11A1 , IL1B, IL10, IFNG, TNF, IRAK1, FOXP3, STAT4 and NFKB1) in TB relapsed patients with the control group, without relapse, revealed significant association results with the development of TB relapse for three polymorphisms, rs11466657 in the TLR10 gene, rs4755453 in the TRAF6 gene and rs8177374 in the TIRAP gene. Thus, TLR10 rs11466657, TRAF6 rs4755453 and TIRAP rs8177374 polymorphisms may act as risk factors for the development of TB relapse and can be considered as potential biomarkers for predicting the development of TB relapse.

Conducătorul de proiect _____/ Elena TUDOR

Data: _____

LS

**Lista lucrărilor științifice, științifico-metodice și didactice
publicate în anul 2023 în cadrul proiectului din Programul de Stat
“Particularitățile recidiveituberculozei pulmonare”
cifrul proiectului: 20.80009.8007.23**

Articole în reviste științifice

- în reviste din bazele de date Web of Science și SCOPUS

1. PAN SW, CATANZARO DG, SEIFERT M, SYED RR, HILLERY N, HO ML, CRUDU V, TUDOR E, CIOBANU N, CODREANU A, CATANZARO A, RODWELL TC. Predicting stringent QuantiFERON-TB Gold Plus conversions in contacts of tuberculosis patients. *J Microbiol Immunol Infect.* 2023 Oct;56(5):1073-1083. IF 7.4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37580184/>.
2. ROSU L, MADAN JJ, TOMENY EM, MUNIYANDI M, NIDOI J, GIRMA M, VILC V, BINDROO P, DHANDHUKIYA R, BAYISSA AK, MERESSA D, NARENDRAN G, SOLANKI R, BHATNAGAR AK, TUDOR E, KIRENGA B, MEREDITH SK, NUNN AJ, BRONSON G, RUSEN ID, SQUIRE SB, WORRALL E; STREAM Study Health Economic Evaluation Collaborators. Economic evaluation of shortened, bedaquiline-containing treatment regimens for rifampicin-resistant tuberculosis (STREAM stage 2): a within-trial analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Glob Health.* 2023 Feb;11(2):e265-e277. IF. 34.3. <https://europepmc.org/article/MED/36565704>.

**- în reviste din Registrul National al revistelor de profil
- categoria B**

1. TUDOR, E., IAVORSCHI, C., BRUMARU, A., KULCIȚCAIA, S., RÎVNEAC, L., BOLOTNICOVA, V., CORLOTEANU, A., MOSCOVCIUC, A., MATVYEEVA, S., SHEVCENCO, O., ROTARU-LUNGU, C., CIOBANU, Z. Recidiva tuberculozei pulmonare asociată cu comorbidități – problema interdisciplinară actuală. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* Chișinău, 2023, nr. 3(77):69-74. ISSN 1857-0011. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/192523.
2. TUDOR, E. Proteinele de fază acută la pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale* Chișinău, 2023, 3(77), p. 85-90. ISSN 1857-0011. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/192530
3. BACINSCHI, N., DONICA, A., TUDOR, E. Reacții adverse hematologice și de coagulabilitate în utilizarea preparatelor antituberculoase. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* Chișinău, 2023, nr. 3(77):216-220. ISSN 1857-0011. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/192705.
4. TUDOR, E., MOSCOVCIUC, A., SIMIONICĂ, Iu., ȘINCARENCO, I., IAVORSCHI, C., BRUMARU, A., RÎVNEAC, L., PÎRLOG, I. Recidiva tuberculozei pulmonare asociată cu boli pulmonare nespecifice – o problemă actuală în ftiziopneumologie. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* Chișinău, 2015, nr. 3(77):69-74. ISSN 1857-0011. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/192700

5. TUDOR, E., IAVORSCHI, C., BRUMARU, A., KULCIȚKAIA, S., BOLOTNICOVA, V., CORLOLRANU, A., AXENTI, E., MOSCOVCIUC, A., MATVEYEVA, S., SHEVCENCO, O., PÎRLOG, I., ROTARU-LUNGU, C. Recidiva tuberculozei pulmonare asociată cu comorbidități – problemă interdisciplinară actuală. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2023, 3(77):69-73. ISSN 1857-0011. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/192523.
6. PISARENCO, S., MANEA, M., DONICA, A., CIOBANU, S., BOTNARU, D. Problema aderenței la tratament a pacienților cu tuberculoză: cauze și soluții. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2023, 3(77):30-34. ISSN 1857-0011. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/192512

Teze ale conferințelor științifice

- în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

1. ПИСАРЕНКО, С.В., РУСУ, Д.А., МАНЯ, М.Л., ЧЕБАНУ, С.И., БОТНАРУ, Д.Н. Проблема недостаточной приверженности больных туберкулезом к лечению: причины и решения. În: *XXXIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания*: 10-13 октябрь 2023 г. Москва: ДизайнПресс, 2023 (*în tipar*).
2. ПИСАРЕНКО, С.В., ТУДОР, Е.М. Современное состояние рецидивов туберкулеза в Республике Молдова. În: *XI Ежегодная конференция московских фтизиатров с международным участием «Противотуберкулезный диспансер – миссия XXI века»*: 26 сентября 2023 г. Москва (*în tipar*).
3. IAVORSCHI, C., KULCITKAIA, S., IVANES, I., PISARENCO, N. The Significance of Computed Tomography in Diagnosing Pediatric Tuberculosis. In: Sontea, V., Tiginyanu, I., Railean, S. (eds) 6th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering. ICNBME 2023. IFMBE Proceedings, vol 91. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-42775-6_41.

Brevete de invenții și alte obiecte de proprietate intelectuală, materiale la saloanele de invenții

Brevete obținute

1. GUDUMAC V., PANTEA V., CEBAN E., ANDRONACHE L., ȚAPCOV V., GULEA A., GHINDA S. Utilizarea cloro-{N-etil-N`-[fenil(piridin-2-il)metiliden] carbamohidrazontioato} cupru în calitate de inhibitor al factorilor de creștere. Brevet de invenție MD 4858, BOPI 05/2023, BOPI 12/2023.

Certificate de inovator

1. VILC V., CORLOTEANU A., TUDOR E., CRUDU V. Metodă de screening sistematic al persoanelor din grupele cu risc sporit de îmbolnăvire cu tuberculoză și a persoanelor contacte din focarele de tuberculoză pentru depistarea precoce a tuberculozei. Certificat de inovator nr. 59 din 14.07.2023.
2. VILC V., CORLOTEANU A., TUDOR E., AXENTII E., CRUDU V. Notificarea cazului sursă de tuberculoză. Certificat de inovator nr. 60 din 14.07.2023.
3. VILC V., CORLOTEANU A., TUDOR E., CRUDU V., GULPE T. Modul pentru screening-ul sistematic al persoanelor din grupele cu risc sporit de îmbolnăvire cu tuberculoză și a persoanelor contacte din focarele de tuberculoză pentru depistarea precoce a bolii. Certificat de inovator nr. 61 din 14.07.2023.

Lucrări științifico-metodice și didactice

1. VILC, V., RUSU, D., CORLATEANU, A., TUDOR, E., ALEXANDRU, S., CRUDU, V., ROTARU-LUNGU, C. PCN-123 Tuberculoza la adult, Chișinău, 2023. 219 p.
2. VILC, V., ALEXANDRU, S., CRUDU, V., IAVORSCHI C., ROTARU-LUNGU, C. PCN-55 Tuberculoza la copil, Chișinău, 2023. 217 p.
3. VILC, V., VOLIK, M., SOLOVYEVA, A., DADU, A., .. TUDOR, E. Organizarea și desfășurarea screening-ului sistematic și a tratamentului preventiv al tuberculozei. GHID. Chișinău. 2023. 74 p.

Executarea devizului de cheltuieli,
conform anexei nr. 2.3 din contractul de finanțare pentru anul 2023
Cifrul proiectului: 20.80009.8007.23

| Cheltuieli, mii lei | | | | | |
|---|-----------------|----------------|--------------------------|-----------------|-----------------|
| Denumirea | Cod | | Anul de gestiune | | |
| | Eco (k6) | Aprobat | Modificat +/- | Precizat | Executat |
| Cheltuieli | 2 | 1129,10 | | | 1129,10 |
| Cheltuieli de personal | 21 | 1084,18 | | | 1084,18 |
| Remunerarea muncii | 211000 | 874,34 | | | 874,34 |
| Contribuții de asigurări sociale de stat obligatorii | 212100 | 209,84 | | | 209,84 |
| Servicii de editare | 222910 | 25,0 | | | 25,0 |
| Stocuri de materiale circulante | 33 | 19,92 | | | 19,92 |
| Procurarea materialelor pentru scopuri didactice, științifice și alte scopuri | 335110 | 19,92 | | | 19,92 |
| Total | | 1129,10 | | | 1129,10 |

Conducătorul organizației _____ Doina RUSU
(semnătura)

Contabil șef _____ Mariana MACARI
(semnătura)

Conducător de proiect _____ Elena TUDOR
(semnătura)

Data: _____

LS

Componența echipei conform contractului de finanțare 2023

Cifrul proiectului 20.80009.8007.23

| Echipei proiectului conform contractului de finanțare (la semnarea contractului) pentru 2023 | | | | | | |
|--|--|------------------|---|--|-------------------|--------------------|
| Nr | Nume, prenume (conform contractului de finanțare) | Anul nașterii | Titlul științific | Norma de muncă conform contractului | Data angajării | Data eliberării |
| 1. | Tudor Elena | 1967 | dr. în șt. med., conf. cercet | 1,0 | | |
| 2. | Rîvneac Lidia | 1950 | dr. în șt. med., conf. cercet | 0,5 | 03.01.2023 | |
| 3. | Pisarenco Serghei | 1954 | dr. hab. în șt med. conf. univer. | 0,25 | 03.01.2023 | |
| 4. | Simionică Iurie | 1952 | dr. în șt. med., conf. cercet | 0,25 | 03.01.2023 | |
| 5. | Iavorschi Constantin | 1951 | dr. hab. în șt med. prof. cercet. | 1,0 | 03.01.2023 | |
| 6. | Varzari Alexandru | 1976 | dr. în șt. boil., conf. cercet. | 1,0 | 03.01.2023 | |
| 7. | Moscovciuc Ana | 1941 | dr. în șt. med., conf. cercet | 0,25 | 03.01.2023 | |
| 8. | Brumaru Albina | 1955 | dr. în șt. med., conf. cercet | 1,0 | 03.01.2023 | |
| 9. | Pîrlog Irina | 1984 | | 1,0 | 03.01.2023 | |
| 10. | Corloteanu Andrei | 1971 | | | | |
| 11. | Ghinda Serghei | 1948 | dr. hab. în șt med. prof. cercet. | 1,0 | 03.01.2023 | |
| 12. | Privalov Elena | 1969 | dr. în șt. biol., conf. cercet. | 1,0 | 03.01.2023 | |
| 13. | Rotaru-Lungu Corina | 1974 | | 0,5 | 03.01.2023 | |
| 14. | Zincenco Natalia | 1986 | | 0,5 | 03.01.2023 | |
| 15. | Ciobanu Zinaida | 1998 | | 0,25 | 03.01.2023 | |

| | |
|--|-------|
| Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor conform contractului de finanțare | 20,0% |
|--|-------|

| Modificări în componența echipei pe parcursul anului 2023 | | | | | |
|--|----------------------|----------------------|--------------------------|--|-----------------------|
| 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 _____ Doina RUSU
(semnătura)

Contabil șef _____ Mariana MACARI
(semnătura)

Conducător de proiect _____ Elena TUDOR
(semnătura)

Data: _____

LS

