

RECEȚIONAT

Agenția Națională pentru Cercetare

și Dezvoltare _____

_____ 2021

AVIZAT

Secția AȘM _____

_____ 2021

RAPORT ANUAL

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

”Reacțiile de adaptare nespecifice generale ale organismului la bolnavii cu coinfecție

TB/HIV”

cifrul proiectului: 20.80009.8007.31

Prioritatea Strategică I. Sănătate

Conducătorul proiectului

Valeriu DJUGOSTRAN

Directorul organizației

Sofia ALEXANDRU

Consiliul științific

Constantin IAVORSCHI



Chișinău 2021

1. Scopul etapei anuale conform proiectului depus la concurs

Studierea Reacțiilor de Adaptare Nespecifice Generale și nivelelor de reactivitate la bolnavi cu coinfecție TB/HIV.

2. Obiectivele etapei anuale

1. Studiarea reacțiilor de adaptare nespecifice generale și a nivelului de reactivitate a organismului la pacienții cu co-infecție TB/HIV în dependență de severitatea procesului de tuberculoză.

3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor etapei anuale

S-a planificat de a determina structura și severitatea dereglărilor Reacțiilor de Adaptare Nespecifice Generale (RANG) la bolnavi cu coinfecție TB/HIV în dependență de severitatea procesului de tuberculoză.

4. Acțiunile realizate pentru atingerea scopului și obiectivelor etapei anuale

Pentru a realiza acțiunile planificate s-a determinat structura RANG la bolnavii de co-infecția TB/HIV, utilizând "Baza de date "Pațient".

S-a studiat RANG și nivelele de reactivitate (NR) la pacienții cu coinfecție TB/HIV în dependență de prezența patologiilor concomitente (cardiovasculare: hipertensiunea arterială, cardiopatie ischemică și cardiopatie dismetaboșică (toxică)).

S-a studiat RANG și nivelele de reactivitate (NR) la bolnavi cu coinfecție TB/HIV în dependență de prezența factorilor de agravare (viciile dăunătoare: narcomanie, etilism și asocierea lor).

S-a cercetat modificările din partea sistemului cardiovascular (cu efectuarea electrocardiografiei standard și Ecocardiografiei cu Doppler) pentru estimarea riscului de aritmii ventriculare fatale și moartea subită (cercetarea intervalului QT după metoda lui Frederick la toți pacienții) și prognozarea supraviețuirii pacienților cu coinfecție TB/HIV.

5. Rezultatele obținute

În rezultatul analizei a 153 cazuri de tuberculoză pulmonară asociată cu infecția HIV s-a determinat, că la momentul spitalizării la 69 (45,0%) de cazuri au fost diagnosticate reacții de adaptare nespecifice generale patologice "stres" și "hiperactivare". Prezența acestor reacții de adaptare nespecifice generale este un semn prognostic nefavorabil și indică la necesitatea fortificării individualizate a măsurilor curative, efectuate individualizat, în corespundere cu tipul reacției.

În rezultatul examinării a 45 de pacienți cu coinfecție TB/HIV (ECG standard cu estimarea intervalului QT (după metoda lui Frederick) și Ecocardiografiei cu Doppler), în dependență de prezența factorilor de agravare (viciile dăunătoare: narcomanie, etilism și asocierea lor), patologiei cardiovasculare și a altor patologii asociate, s-a determinat prevalența (65-70%) a pacienților cu afecțiuni severe a sistemului cardiovascular în coinfecția TB/HIV în comparație cu lotul de control (50 pacienți cu tuberculoză pulmonară fără coinfecție TB/HIV). Rezultatele Ecocardiografiei cu Doppler a relevat, că cele mai crescute valori ale presiunii medii în artera pulmonară (PMAP) s-au depistat la pacienții cu coinfecție HIV ($33,5 \pm 3,44$ mmHg, $p < 0,05$) vs. $27,0 \pm 5,84$ mmHg la pacienții cu tuberculoză pulmonară fără coinfecție TB/HIV, $p < 0,05$. Diametrul telediastolic a

ventriculului drept (VD) a fost semnificativ crescut la pacienții cu la coinfecție HIV/TB ($30,5 \pm 3,54$ mm, $p < 0,05$) în comparație cu pacienții cu tuberculoză pulmonară fără coinfecție TB/HIV ($23,0 \pm 4,24$ mmHg and $25,4 \pm 4,24$ mmHg, respectiv, $p < 0,05$). Nu s-a relevat interconexiuni semnificative între coinfecția TB/HIV și hipertrofie ventriculară dreapta și stângă, fracție de ejecție a ventriculului stâng, diametrul atrial drept și stâng și alte indice ale funcției pulmonare ($p > 0,05$).

Analiza modificărilor electrocardiografei standard (ECG) la cazurile cu coinfecție TB/HIV a relevat următoarele schimbări: 1. Aspect de P-pulmonar (DII, DIII, AVF) - 4 pacienți (8,8%); 2. Axa QRS deviată la dreapta, în medie la $+110$ - 4 pacienți (8,8%); 3. Amplitudinea R/S în $V_6 < 1$ - 6 pacienți (13,3%); 4. Amplitudinea R/S în $V_1 > 1$ - 4 pacienți (8,8%); 5. Aspect S_1Q_{III} sau $S_1S_{II}S_{III}$ - 2 pacienți (4,4%); 6. Bloc de ramură dreaptă incomplet sau complet - 6 pacienți (13,3%); 7. Microvoltaj al complexelor QRS - 7 pacienți (15,5%); 8. Amplituda $R > S$ și amplituda $R > S$ în V_1 cu micșorarea R/S spre stânga de la V_1 (creșterea undei S spre stânga) - 6 pacienți (13,3%); 9. Semne de hipertrofie ventriculară stângă - 6 pacienți (13,3%); 10. Semne de hipertrofie biventriculară - 4 pacienți (8,8%). Ca și în lotul pacienților cu TB fără infecție HIV, cele mai răspândite modificări ale ECG au fost: prezența semnelor de hipertrofie ventriculară dreaptă (S-tip de hipertrofie dreaptă), amplitudinea R/S în $V_6 < 1$ și semne calitative de hipertrofie ventriculară stângă (la pacienții cu hipertensiune arterială asociată).

Estimarea intervalului QT prezintă o importanță clinică majoră, în special prin faptul, că alungirea ultimului poate să se asocieze cu un risc sporit de deces, inclusiv prin deces subit cardiac în rezultatul dezvoltării aritmiilor ventriculare fatale, inclusiv tahicardiei ventriculare polimorfe (tahicardiei ventriculare de tip „piruet”). Alungirea intervalului QT poate fi congenitală (primară, idiopatică) și dobândită (secundară). Durata intervalului QT poate crește prin utilizarea unui șir de preparate medicamentoase.

La 7 pacienți (din 45 studiați) cu coinfecție TB/HIV analiza electrocardiografei standard a relevat tendințe spre prelungirea intervalului QT mai mult de 450 msec (în mediu $464,0 \pm 22,34$ msec) fără manifestări clinice. Apariția simptomatologiei depinde de o multitudine de factori: vârstă, gen, durată QTc sau genotip. Vârsta primului eveniment clinic este mai precoce la băieți decât la fete, dar de remarcat că după vârsta de 15 ani genul feminin rămâne cu simptomatologie semnificativ mai importantă. Populația cu cel mai mare risc ($> 50\%$) este reprezentată de LQT 3 gen masculin și genotipul LQT 1/2 cu durata QTc > 500 ms. Risc mai mic este pentru subgrupul LQT 1/2 cu QTc < 500 ms. Se consideră că există mortalitate de 70% la 10 ani pentru pacienții diagnosticați în primele 2-3 decenii de viață.

6. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect în formă de publicații

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

- categoria B

1. MARTÎNIUC C., PISARENCO S., SIMIONICĂ IU. Sindromul de intervalul QT lung: aspecte clinice și de diagnostic. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2021, 1(69), p. 140-146. ISSN 1857-0011.

2. ANTIPA V., DJUGOSTRAN V., CEAPA-CĂTANĂ L. Caracteristica clinico-paraclinică a tuberculozei pulmonare asociată cu virusul imunodeficienței umane. Revista științifico-practică Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2021, nr. 1(69), 130-134. ISSN 1857-0011.

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

Cunoașterea reacțiilor de adaptare nespecifice generale și a nivelelor de reactivitate va contribui la îmbunătățirea situației epidemiologice în țară, acordarea ajutorului curativ pacienților coinfecție TB/HIV de vârsta aptă de muncă.

8. Infrastructura de cercetare utilizată în cadrul proiectului

Laboratorul dispune de birouri, necesare pentru efectuarea cercetarilor, echipament IT, acces la rețele digitale (rețea Internet, rețea locală)).

Echipament: electrocardiograf cu canale multiple ECG-1103, unitate radiodiagnostică mobilă SONIALVISION G4, DuoDiagnost; Systec GmbH, Analizator biochimic automat, Analizator hematologic automat PCE 210N, Boxe de siguranță biologică Clasa I și II ESCO. Sistem BACTEC MGIT 960 "BECTON DICKINSON Company", Varipipete, Distilator, Congelator Beko (-20°C), Microscop cu fluorescență, 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.

9. Colaborare la nivel național în cadrul implementării proiectului

USMF "Nicolae Testemițanu", institutele de profil.

10. Colaborare la nivel internațional în cadrul implementării proiectului

Academia Internațională de Limfologie Interdisciplinară și Reabilitare endoecologică (Fed. Rusă), Universitatea de Medicină din Bucovina, Ucraina

11. Dificultățile în realizarea proiectului

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

➤ Manifestări științifice internaționale (în străinătate) –

Federația Rusă (Moscova), Academia de Reabilitare Endoecologică și Limfologie interdisciplinară - Conferința științifică "Reabilitarea Endoecologică și Limfologia Interdisciplinară în maladii pulmonare" - Prof. V. Djugostran - copreședinte, raport oral "Limfologia curativă în pneumologie".

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 Seminarului științific de profil:

1. Profilul: 321. Medicină generală

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

Membri: Procopișin Larisa, doctor în științe medicale, conferențiar cercetător
Djugostran Valeriu, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător
Martîniuc Constantin, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător

2. Profilul: 321. Medicină generală

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

Membri:

Procopișin Larisa, doctor în științe medicale, conferențiar cercetător
Djugostran Valeriu, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător
Martîniuc Constantin, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător

3. Profilurile: 313. Imunologie, microbiologie, virusologie; 321. Medicină generală

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

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

4. Profilul: 313. Imunologie, microbiologie, virusologie

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

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

- 18. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect

Rezumat

Proiectul din cadrul Programului de Stat (2020-2023)

”Reacțiile de adaptare nespecifice generale ale organismului la bolnavii cu coinfecție TB/HIV”, cifrul proiectului: 20.80009.8007.31

În rezultatul analizei a 153 cazuri de tuberculoză pulmonară asociată cu infecția HIV s-a determinat, că la spitalizare la 69 (45,0%) de cazuri au fost diagnosticate reacții de adaptare nespecifice generale patologice “stres” și “hiperactivare”. Prezența acestor reacții de adaptare nespecifice generale este un semn prognostic nefavorabil și indică la necesitatea fortificării individualizate a măsurilor curative, efectuate individualizat, în corespundere cu tipul reacției.

În rezultatul examinării a 45 de pacienți cu coinfecție TB/HIV (ECG standard cu estimarea intervalului QT (după metoda lui Frederick) și Ecocardiografiei cu Doppler), în

dependență de prezența factorilor de agravare (viciile dăunătoare: narcomanie, etilism și asocierea lor), patologiei cardiovasculare și a altor patologii asociate, s-a determinat prevalența (65-70%) a pacienților cu afecțiuni severe a sistemului cardiovascular în coinfecția TB/HIV în comparație cu lotul de control (50 pacienți cu tuberculoză pulmonară fără coinfecție TB/HIV). Rezultatele Ecocardiografiei cu Doppler a relevat, că cele mai crescute valori ale presiunii medii în artera pulmonară (PMAP) s-au depistat la pacienții cu coinfecție TB/HIV ($33,5 \pm 3,44$ mmHg, $p < 0,05$) vs. $27,0 \pm 5,84$ mmHg la pacienții cu tuberculoză pulmonară fără coinfecție TB/HIV, $p < 0,05$. Diametrul telediastolic a ventriculului drept (VD) a fost semnificativ crescut la pacienții cu la coinfecție TB/HIV ($30,5 \pm 3,54$ mm, $p < 0,05$) în comparație cu pacienții cu tuberculoză pulmonară fără coinfecție TB/HIV ($23,0 \pm 4,24$ mmHg and $25,4 \pm 4,24$ mmHg, respectiv, $p < 0,05$). Nu s-a relevat interconexiuni semnificative între coinfecția TB/HIV și hipertrofie ventriculară dreapta și stângă, fracție de ejecție a ventriculului stâng, diametrul atrial drept și stâng și alte indice ale funcției pulmonare ($p > 0,05$).

Analiza modificărilor electrocardiograamei standard (ECG) în cazurile cu coinfecție TB/HIV ca și în lotul pacienților cu TB fără infecție HIV, cele mai răspândite modificări ale ECG au fost: prezența semnelor de hipertrofie ventriculară dreaptă (S-tip de hipertrofie dreaptă), amplitudinea R/S în $V_6 < 1$ și semne calitative de hipertrofie ventriculară stângă (la pacienții cu hipertensiune arterială asociată).

Estimarea intervalului QT prezintă o importanță clinică majoră, în special prin faptul, că alungirea ultimului poate să se asocieze cu un risc sporit de deces, inclusiv prin deces subit cardiac în rezultatul dezvoltării aritmiilor ventriculare fatale, inclusiv tahicardiei ventriculare polimorfe (tahicardiei ventriculare de tip „piruet”). Alungirea intervalului QT poate fi congenitală (primară, idiopatică) și dobândită (secundară). Durata intervalului QT poate crește prin utilizarea unui șir de preparate medicamentoase. La 7 pacienți (din 45 studiați) cu coinfecție TB/HIV analiza electrocardiograamei standard a relevat tendințe spre prelungirea intervalului QT mai mult de 450 msec (în mediu $464,0 \pm 22,34$ msec) fără manifestări clinice.

Summary

The project within the State Program (2020-2023)

"General non-specific adaptation reactions of the body in patients with TB / HIV coinfection" project figure:20.80009.8007.31

As a result of the analysis of 153 cases of pulmonary tuberculosis associated with HIV infection, it was determined that at hospitalization in 69 (45.0%) cases were diagnosed non-specific general pathological adaptation reactions "stress" and "hyperactivation". The presence of these general non-specific adaptation reactions is an unfavorable prognostic sign and indicates the need for individualized strengthening of individualized curative measures, depending on the type of reaction.

As a result of the examination of 45 patients with TB/HIV coinfection (standard ECG with QT interval estimation (according to Frederick's method) and Doppler echocardiography), depending on the presence of aggravating factors (harmful vices: drug addiction, alcoholism and their association), cardiovascular pathology and other associated pathologies, determined the prevalence (65-70%) of patients with severe diseases of the cardiovascular system in TB/HIV

coinfection compared to the control group (50 patients with pulmonary tuberculosis without TB /HIV coinfection). Doppler echocardiography results revealed that the highest values of mean pulmonary artery pressure (MPAP) were found in patients with TB / HIV coinfection (33.5 ± 3.44 mmHg, $p < 0.05$) vs. 27.0 ± 5.84 mmHg in patients with pulmonary tuberculosis without TB/HIV coinfection, $p < 0.05$. Telediastolic right ventricular (RV) diameter was significantly increased in patients with TB/HIV coinfection (30.5 ± 3.54 mm, $p < 0.05$) compared with patients with pulmonary tuberculosis without TB/HIV coinfection (23.0 ± 4.24 mmHg and 25.4 ± 4.24 mmHg, respectively, $p < 0.05$). No significant interconnections were found between TB/HIV coinfection and right and left ventricular hypertrophy, left ventricular ejection fraction, right and left atrial diameter and other pulmonary function indices ($p > 0.05$). Analysis of changes in standard electrocardiogram (ECG) in cases with TB / HIV coinfection as well as in the group of patients with TB without HIV infection, the most common changes in ECG were: the presence of signs of right ventricular hypertrophy (S-type of right hypertrophy), amplitude R/S in V6 < 1 and qualitative signs of left ventricular hypertrophy (in patients with associated hypertension).

Estimation of the QT interval is of major clinical importance, in particular that prolongation of the latter may be associated with an increased risk of death, including sudden cardiac death as a result of the development of fatal ventricular arrhythmias, including polymorphic ventricular tachycardia (ventricular tachycardia, type "pirouette"). QT prolongation can be congenital (primary, idiopathic) and acquired (secondary). The duration of the QT interval can be increased by using a range of medications. In 7 patients (out of 45 studied) with TB / HIV coinfection, the analysis of the standard electrocardiogram showed relevant tendencies to prolong the QT interval more than 450 msec (on average 464.0 ± 22.34 msec) without clinical manifestations.

19. Recomandări, propuneri

Se recomandă de a studia structura reacțiilor de adaptare nespecifice generale la pacienții cu coinfecție TB/HIV pentru fortificarea individualizată a măsurilor curative, efectuate individualizat, în corespundere cu tipul reacției.

Întru depistarea precoce a modificărilor standard (ECG) în cazurile cu coinfecție TB/HIV se recomandă de a efectua examenul ECG cu estimarea intervalului QT.

Conducătorul de proiect _____ Valeriu DJUGOSTRAN

Data: _____

LS

Executarea devizului de cheltuieli, conform anexei nr. 2.3 din contractul de finanțare
Cifrul proiectului: 20.80009.8007.31

Cheltuieli, mii lei				
Denumirea	Cod		Anul de gestiune	
	Eco (k6)	Aprobat	Modificat +/-	Precizat
Cheltuieli	2	341,5		341,5
Cheltuieli de personal	21	320,51		320,51
Remunerarea muncii	211	258,48		258,48
Remunerarea muncii angaj. conf. statelor	2111	258,48		258,48
Remunerarea muncii angaj. conf. statelor	211180	258,48		258,48
Contribuții și prime de asigurări obligatorii	212	62,03		62,03
Contribuții de asigurări sociale de stat oblig.	212100	62,03		62,03
Stocuri de materiale circulante	33	20,99		20,99
Procurarea materialelor pentru scopuri didactice, științifice și alte scopuri	335110	20,99		20,99
Total		341,5		341,5

Conducătorul organizației _____ / Sofia ALEXANDRU

Contabil șef _____ / Tatiana PAȘA

Conducătorul de proiect _____ / Valeriu DJUGOSTRAN

Data: _____

LȘ

Componenta echipei proiectului

Cifrul proiectului 20.80009.8007.31

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.	Djugostran Valeriu	1947	Dr .hab. în st. med., prof. cercetător	0,25	03.01.2020	
2.	Martiniuc Constantin	1961	Dr .hab. în st. med., conf. cercetător	0,25	03.01.2020	
3.	Antipa Vasile	1949	Dr. în șt. med., conf. cercetător	0, 5	03.01.2020	
4.	Procopișin Larisa	1958	Dr. în st. med., conf. cercetător	0,25	03.01.2020	
5.	Scalețchi Valentina	1970	Dr. în șt. med.	0,25	03.01.2020	
6.	Chiroșca Valentina	1937	Dr. în șt. med., conf. cercetător	0,25	03.01.2020	
7.	Velixar Elvira	1966		0,25	03.01.2020	

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

Modificări în componența echipei pe parcursul anului 2021					
Nr	Nume, prenume	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării
1.					
2.					
3.					

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

Conducătorul organizației _____ / Sofia ALEXANDRU

Contabil șef _____ / Tatiana PAȘA

Conducătorul de proiect _____ / Valeriu DJUGOSTRAN

Data: _____

LȘ

