

RECEȚIONAT

Agenția Națională pentru Cercetare
și Dezvoltare _____
_____ 2020

AVIZAT

Secția AȘM _____
_____ 2020

RAPORT 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 _____

L.Ș.

Chișinău 2020

1. Scopul etapei anuale conform proiectului depus la concurs

Durata dezvoltării recidivei tuberculozei pulmonare și caracteristica topografică.

2. Obiectivele etapei anuale

1. Durata dezvoltării recidivei tuberculozei pulmonare și caracteristica topografică.
2. Caracteristica formelor de tuberculoză ale recidivei tuberculozei pulmonare

3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor etapei anuale

1. A studia durata dezvoltării recidivei tuberculozei pulmonare și caracteristica topografică a cazurilor de recidivă a tuberculozei pulmonare notificate în anul 2019 în toate teritoriile republicii cu analiza topografică în raport cu incidența tuberculozei.
2. A caracteriza formele de tuberculoză ale recidivei tuberculozei pulmonare în raport cu tipul de rezistență a Micobacteriei tuberculosis.
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 durata dezvoltării recidivei tuberculozei pulmonare și s-a efectuat caracteristica topografică a cazurilor de recidivă a tuberculozei pulmonare notificate în anul 2019 în toate teritoriile republicii cu analiza topografică și, în raport cu incidența tuberculozei în teritoriile studiate. Datele obținute pentru anul 2019 sunt analizate în dinamic față de perioada 2017.

2. S-a caracterizat formele de tuberculoză ale recidivei tuberculozei pulmonare în raport cu tipul de rezistență a Micobacteriei tuberculosis.

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:

Statutul reactivității imunologice și intoxicația endogenă s-a studiat la 55 pacienți cu tuberculoză pulmonară dintre care 28 de pacienți cu recidivă a tuberculozei pulmonare și 27 de pacienți cu tuberculoză, caz nou, și 50 persoane sănătoase. Severitatea intoxicației endogene a fost studiată în funcție de dinamica conținutului complexelor imune circulante cu greutate moleculară mică, medie și mare, indicele leucocitar de intoxicație.

S-a studiat 43 polimorfisme în 18 gene. Studiu caz-control de asociere 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. Genotiparea s-a efectuat cu ajutorul spectrometriei de masă MALDI-TOF

Analiza datelor

Testul χ^2 pentru echilibrul Hardy-Weinberg folosind programul SNPstats; Analiza de asociere cu regresia logistică folosind programul SNPstats; Analiza haplotipurilor din gena VDR cu programele Haploview și SNPstats.

5. Rezultatele obținute

În rezultatul studierii incidenței globale a tuberculozei, sa determinat că în anul 2019 a constituit 71,64‰ (2878 cazuri), față de anul 2017 se remarcă o scădere cu 14,04% (83,34‰; 3353 cazuri). În teritoriile localizate pe malul drept al Nistrului a scăzut cu 11,76%, (de la 76,08‰ la 67,13‰) și în unitățile administrativ-teritoriale localizate pe malul stâng al Nistrului a scazut cu 23,4%, (de la 137,67‰ în 2017 la 105,46‰ în 2019). Numărul pacienților notificați cu recidivă a tuberculozei în anul 2019 constituie 14,84‰ (596 de cazuri), o micșorare cu 11,04% în comparație cu anul 2017 - 16,68‰ (671 cazuri). Astfel, odată cu scaderea incidenței globale a tuberculozei în anul 2019 comparativ cu anul 2017 (14,04%) are loc și scaderea incidenței recidivelor tuberculozei, cu 11,04%. Ponderea recidivelor în structura incidenței globale a tuberculozei rămîne la același nivel pentru anii 2017 și 2019, care constuie 20,07% în anul 2017 și 20,01% în anul 2019.- 20,7%. În teritoriile localizate pe malul drept al Nistrului incidența recidivelor tuberculozei a scăzut cu 9,37%, (de la 14,88‰ la 13,48‰) și în unitățile administrativ-teritoriale localizate pe malul stâng al Nistrului a scazut cu 17,11%, (de la 30,15‰ în 2017 la 24,99‰ în 2019).

Analiza teritorială a datelor privind incidența recidivelor pentru anul 2019 denotă teritorii în care se remarcă o majorare a cazurilor de recidive: Cantemir de la 6,49‰ (4 cazuri) în 2017 la 22,79‰ (14 cazuri) în 2019, ce constituie 251,23%, Căușeni de la 10,00‰ (9 cazuri) în 2017 la 20,09‰ (18 cazuri) în 2019, ce constituie 100,89%, Hincesti de la 9,21‰ (11 cazuri) în 2017 la 17,66‰ (21 cazuri) în 2019, cu 91,76%, Ungheni de la 9,40‰ (11 cazuri) în 2017 la 14,54‰ (17 cazuri) în 2019, cu 54,77%, în Slobozia incidența cazurilor de recidive s-a majorat cu 33,33%, de la 28,90‰ (24 cazuri) în 2017 la 38,53‰ (32 cazuri), dar și teritorii unde incidența recidivelor s-a redus semnificativ în comparație cu datele înregistrate pentru anul 2017: Donduseni de la 14,19‰ (6 cazuri) în 2017 la 2,39 ‰ (1 caz) în 2019, ce constituie micșorare cu 83,18%,; Comrat s-a micșorat cu 70,27% de la 19,56 ‰ (14 cazuri) în 2017 la 5,82 ‰ (4 cazuri) în 2019, Ocnita de la 16,86 ‰ (9 cazuri) în 2017 la 5,65 ‰ (3 cazuri) în 2019, ce constituie micșorare cu 66,48%, Floresti s-a micșorat cu 51,83% de la 26,56 ‰ (23 cazuri) în 2017 la 12,79 ‰ (11 cazuri) în 2019, Grigoriopol s-a micșorat cu 83,33% de la 30,56 ‰ (12 cazuri) în 2017 la 5,09 ‰ (2 cazuri) în 2019, Bender de la 32,23 ‰ (29 cazuri) în 2017 la 18,89 ‰ (17 cazuri) în 2019 micșorare cu 41,37%.

Se remarcă teritorii cu micșorarea incidenței globale a tuberculozei cu o majorare a cazurilor de recidive: Basarabeasca micșorarea incidenței cu 26,94% de la 78,10‰ (22cazuri) în 2017 la 57,06 ‰ (16 cazuri) în 2019, și majorarea cazurilor de recidive cu 67,43%, de la 10,65‰ în 2017 la 17,83 ‰ în 2019; Cantemir micșorarea incidenței cu 19,72% de la 89,20‰ (55 cazuri) în 2017 la 71,61 ‰ (44 cazuri) în 2019, și majorarea cazurilor de recidive cu 251,23 de la 6,49‰ (4 cazuri) în 2017 la 22,79‰ (14 cazuri) în 2019, Ungheni se remarcă micșorarea incidenței cu 29,99% de la 87,98‰ (103 cazuri) în 2017 la 61,59 ‰ (72 cazuri) în 2019 și majorarea cazurilor de recidive cu 54,77% de la 9,40‰ (11 cazuri) în 2017 la 14,54‰ (17 cazuri) în 2019.

În unele teritorii s-a determinat creșterea incidenței globale a tuberculozei cu scăderea incidenței recidivei tuberculozei: Șoldănești a crescut incidența cu 15,84% cu scăderea incidenței recidivelor cu 44,04%, Ștefan Vodă s-a majorat incidența cu 19,30% și incidența recidivelor s-a micșorat cu

32,94%, Ștefan Vodă a crescut incidența globală cu 22,14% cu scăderea incidenței recidivelor cu 83,18%. În teritoriul urban, incidența recidivelor tuberculozei este mai scăzută cu 6,20% în comparație cu incidența recidivelor din teritoriul rural, respectiv 16,20‰ (247 cazuri) și 17,27‰ (349 cazuri) în 2019.

Astfel, conform rezultatelor studiului, se remarcă, în ultimii ani, scăderea incidenței recidivei tuberculozei. Scăderea inegală a acestora în diferite teritorii, inclusiv în teritoriile urbane și rurale, și creșterea incidenței recidivei tuberculozei în unele teritorii pe fond de micșorare a incidenței globale a tuberculozei necesită elaborate unor măsuri prioritare a spori eficiența Programului național de combatere a tuberculozei.

Durata dezvoltării recidivei tuberculozei s-a studiat la 477 cazuri notificate în anul 2019, diapazonul cuprinde de la 0 la 69 de ani. dintre care, recidiva procesului tuberculos notificată până la un an de la finisarea tratamentului antituberculos de linia I s-a dezvoltat în 5 cazuri (1,0%), de la un an inclusiv 3 ani s-a dezvoltat în 138 (29,0%) cazuri, în 4-6 ani – 107 (22,5%) cazuri, 7-12 ani în 127 (26,7%) cazuri, 13-24 ani în 73 (15,3%) cazuri, 25-69 ani 27 (5,7%) cazuri.

Pentru cazurile notificate în anul 2017 diapazonul cuprinde de la 0 la 67 de ani, dintre care până la un an de la finisarea tratamentului antituberculos de linia I s-a dezvoltat în 1 caz (1,0%), de la un an inclusiv 3 ani s-a dezvoltat în 134 (27,2%)cazuri, în 4-6 ani – 137 (27,8%) cazuri, 7-12 ani în 121 (24,5%) cazuri, 13-24 ani în 67 (13,6%) cazuri, 25-67 ani 34 (6,9%) cazuri din totalul de 494 de cazuri notificate în 2017.

În anul 2018 au fost notificate 438 de cazuri de recidivă a tuberculozei cu diapazonul cuprins 0 la 58 de ani. de la finisarea tratamentului antituberculos de linia I, dintre care, până la un an de la finisarea tratamentului antituberculos de linia I s-a dezvoltat în 1 caz (1,0%), de la un an inclusiv 3 ani s-a dezvoltat în 121(27,7%) cazuri, în 4-6 ani – 94 (21,5%) cazuri 7-12 ani în 130 (29,7%) cazuri, 13-24 ani în 67 (15,3%) cazuri, 25-58 ani 25 (5,7%) cazuri.

Astfel, rata dezvoltării recidivelor de tuberculoză predomină până la 12 ani de tratament cu linia I.

Durata dezvoltării recidivelor de la finisarea tratamentului antituberculos de linia II notificate în anul 2019 cuprinde perioada de la un an până la 13 ani, dintre care 22 cazuri inclusiv 3 ani, 4-6 ani – 28 de cazuri și 7-13 ani – 21 de cazuri.

Cazurile notificate în anul 2017 cuprinde perioada de la un an până la 12 ani de la finisarea tratamentului antituberculos de linia II dintre care 27 (33,0%) cazuri inclusiv 3 ani, 4-6 ani – 38 (46,4%) de cazuri și 7-12 ani – 17 (20,8%) de cazuri, în total 82 de cazuri. În anul 2018 au fost diagnosticate în total 68 de cazuri cu durata dezvoltării recidivelor în perioada de la un an până la 12 ani de la finisarea tratamentului antituberculos de linia II dintre care 13 (19,2%) cazuri inclusiv 3 ani, 4-6 ani – 36 (53,0%) de cazuri și 7-12 ani – 19 (28,0%)de cazuri.

Durata medie de dezvoltare a recidivelor tuberculozei de la finisarea tratamentului antituberculos de linia este de 12,3 ani, iar de la de la finisarea tratamentului antituberculos de linia I este de 64,6 ani.

Printre 493 de cazuri de recidivă a tuberculozei din linia I de tratament antituberculos, tuberculoză sensibilă, diagnosticate în anul 2019, a predominat tuberculoza pulmonară infiltrativă cu 415 (84,2%) cazuri, 18 (3,7%) cazuri cu tuberculoză pulmonară fibro-cavitară, 16 (3,3%) cazuri cu tuberculoză pulmonară diseminată, în 15 (3,1%) cazuri cu tuberculoză pulmonară nodulară, 10 (2,1%) cazuri de tuberculoză a coloanei vertebrale, 2 (0,4%) cazuri de tuberculoză generalizată și ??% alte forme de tuberculoză. Printre 73 de cazurile cu recidivă a tuberculozei din linia a II de

tratament antituberculos, tuberculoză drogrezistentă, în 59 (80,9%) de cazuri s-a diagnosticat tuberculoza pulmonară infiltrativă, în 6 (8,3%) cazuri tuberculoză pulmonară fibro-cavitară a câte 3 (4,1%) cazuri de tuberculoză pulmonară nodulară și tuberculoză pulmonară diseminată, câte 1 (1,4%) caz de tuberculoză generalizată și tuberculoza ganglionilor intratoracici.

În rezultaul studierii formele de tuberculoză ale recidivei tuberculozei pulmonare printre cazurile cu recidive din cazurile de tuberculoză sensibilă și tuberculoză rezistentă a predominat forma infiltrativă a tuberculozei pulmonare, urmată de forma fobro-cavernoasă și diseminată.

În rezultat studierii intoxicației endogene s-a determinat, că este mai exprimată la pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonară, iar complexe imune circulante poate fi un potențial biomarker în diagnosticul și monitorizarea dinamicii intoxicației endogene la pacienții cu tuberculoză pulmonară. Cercetările imunogenetice a demonstrat că combinația de genotipuri “AG TLR6 rs5743810 cu GT TLR10 rs11096957” a fost semnificativ asociată cu un risc genetic crescut de tuberculoza pulmonară (OR = 2,48, 95% CI = 1,62-3,85; Fisher exact test p-value = $1,5 \times 10^{-5}$, semnificativ după corectarea Bonferroni). Astfel, combinația de genotipuri “AG TLR6 rs5743810 cu GT TLR10 rs11096957” conferă un risc semnificativ mai mare pentru tuberculoza pulmonară și poate fi considerat un potențial biomarker pentru prezicerea dezvoltării tuberculozei.

6. Diseminarea rezultatelor obținute în formă de publicații

Articole în reviste științifice

-articole în reviste naționale, categoria B

1. TUDOR, E., CHIROȘCA, V., PRIVALOVA, E., GHINDA, S., GUDUMAC, V., BRUMARU, A., BOLOTNICOV, V., MOSCOVCIUC, A., SAIN D. *Statutul reactivității imunologice și exprimarea intoxicației endogene la pacienți cu recidivă a tuberculozei pulmonare*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe Medicale. 2020, nr. 3(67), pp. 128-132. ISSN 1857-0011.
2. IAVORSCHI, C. M.; ALEXANDRU, C. M.; TUDOR, E.M.; BOLOTNICOVA, V. A.; BRUMARU, A.G.; MOSCOVCIUC, A.F.; CORLOTEANU, A. A.; SINCARENCO, I. V. *Tuberculoza și alte afecțiuni ale plămînilor la persoanelor la vîrstnice și bătrînilor: datele publicatelor științifice și a observațiilor personale*. Sănătatea Publică, Economie și Management în Medicină. 2020, nr. 4 (86), pp. 45-51. ISSN 1729-868.

Teze ale comunicărilor științifice internaționale - 3

1. ПИСАРЕНКО Н.К., ВИЛК В.В., ПИСАРЕНКО С.В., КОНДРАЦКИ Д.П., ГУЛЬПЕ Т.П. *Динамика рецидивов туберкулеза в ходе выполнения Национальной программы по контролю туберкулеза на 2016-2020 годы в Республике Молдова*. În: Сборник трудов XXX Национального конгресса по болезням органов дыхания. Под. ред. акад. А.Г. Чучалина. М.: ДизайнПресс, 2020, ISBN 978-5-901450-18-5.
2. ТУДОР, Е.М., БРУМАРУ, А.Г., МОСКОВЧУК, А. Ф., КОРЛОТЯНУ, А.А., БОЛОТНИКОВА. В. А. *Рецидивы туберкулеза легких у лиц пожилого и старческого возраста Республики Молдова*. În: Сборник трудов XXX Национального конгресса по болезням органов дыхания. Под. ред. акад. А.Г. Чучалина. М.: ДизайнПресс, 2020, 27-30 oct. ISBN 978-5-901450-18-5.

3. ЯВОРСКИЙ, К. М.; ТУДОР, Е.М.; БОЛОТНИКОВА. В. А.; МОСКОВЧУК, А. Ф.; БРУМАРУ, А.Г. *Актуальные проблемы в клинической практике фтизиопульмонолога при обследовании и ведении детей с туберкулезом и рецидивирующими заболеваниями респираторного тракта на современном этапе*. În: Сборник трудов VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков». Ялта, 2020, 12-14 ноября.
3. Diseminarea rezultatelor obținute în formă de prezentări (comunicări, postere, teze/rezumat/abstracte) la foruri științifice
4. Diseminarea rezultatelor obținute în formă de prezentări (comunicări, postere, teze/rezumat/abstracte) la foruri științifice
5. Protecția rezultatelor obținute în formă de obiecte de proprietate intelectuală
6. Materializarea rezultatelor obținute
7. Dificultățile în realizarea proiectului
8. Concluzii

În ultimii ani se determină o scădere a incidenței globale și a incidenței recidivei tuberculozei. Se remarcă o scăderea inegală a acestora în diferite teritorii, inclusiv în teritoriile urbane și rurale, și creșterea incidenței recidivei tuberculozei în unele teritorii pe fon de micșorare a incidenței globale a tuberculozei. Durata medie de dezvoltare a recidivelor tuberculozei de la finisarea tratamentului antituberculos de linia I este de 64,6 ani, de la finisarea tratamentului antituberculos de linia II este de 12,3 ani. În rezultaul studierii formelor de tuberculoză ale recidivei tuberculozei pulmonare s-a determinat că printre cazurile de recidivă din tuberculoză sensibilă și tuberculoză rezistentă predomină forma infiltrativă a tuberculozei pulmonare (84,2% și 80,9%, cazuri respectiv).

Intoxicația endogenă este mai exprimată la pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare, iar complexe imune circulante pot fi un potential biomarker în diagnosticul și monitorizarea dinamicii intoxicației endogene la pacienții cu tuberculoză pulmonară. Genotipul combinat „AG TLR6 rs5743810 + GT TLR10 rs11096957” este un factor de risc pentru dezvoltarea TB pulmonară în populația Republicii Moldova și poate fi considerat un potențial biomarker pentru prezicerea dezvoltării tuberculozei pulmonare.

In the recent years there has been a decrease in the global incidence and the incidence of tuberculosis recurrence. There has been an unequal decrease in different territories, including urban and rural areas, and an increase in the incidence of tuberculosis recurrence in some territories due to a decrease of the global incidence of tuberculosis. The average duration of development of tuberculosis recurrences from the end of line I antituberculosis treatment is 64.6 years, from the end of line II antituberculosis treatment is 12.3 years. As a result of studying the forms of tuberculosis of pulmonary tuberculosis recurrence, it was determined that among the cases of recurrence of sensitive tuberculosis and resistant tuberculosis, the infiltrative form of

pulmonary tuberculosis predominates (84.2% and 80.9%, respectively).

Endogenous intoxication is more expressed in patients with recurrence of pulmonary tuberculosis, and circulating immune complexes may be a potential biomarker in the diagnosis and monitoring of the dynamics of endogenous intoxication in patients with pulmonary tuberculosis. The combined genotype "AG TLR6 rs5743810 + GT TLR10 rs11096957" is a risk factor for the development of pulmonary TB at the population of the Republic of Moldova and can be considered a potential biomarker for predicting the development of pulmonary tuberculosis.

Conducătorul de proiect _____ / Elena TUDOR

Data: _____

LȘ

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	Executat	Sold
Cheltuieli	2	1129,10	0	0	1129,10	0
Cheltuieli de personal	21	1070,59	0	0	1070,59	0
Remunerarea muncii	211	873,95	0	0	873,95	0
Remunerarea muncii angaj. conf. statelor	2111	873,95	0	0	873,95	0
Remunerarea muncii angaj. conf. statelor	211180	873,95	0	0	873,95	0
Contribuții și prime de asigurări obligatorii	212	196,64	0	0	196,64	0
Contribuții de asigurări sociale de stat oblig.	212100	157,31	0	0	157,31	0
Prime de asigurare obligatorie de asistență medicală	212200	39,33	0	0	39,33	0
Bunuri și servicii	22					
Deplasări	2227					
Servicii	2229					
Indemn. pentru incapacitatea temporară de munca achitate din mijl. financiare ale angaj.	273					
Indemn. pentru incapacitatea temporară de munca achitate din mijl. financiare ale angaj.	273500					
Stocuri de materiale circulante	33	58,51	0	0	58,51	0
Stocuri de materiale circulante	331	58,51	0	0	58,51	0
Total		1129,10	0	0	1129,10	0

Conducătorul organizației _____ / Sofia ALEXANDRU

Contabil șef _____ / Tatiana PAȘA

Conducătorul de proiect _____ / Elena TUDOR

Data: _____

LȘ

Componența 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.	Tudor Elena	1967	Dr. în șt. med., conf. cercetător.	1,0	03.01.2020	fără salarizare
2.	Iavorschi Constantin	1951	Dr. hab. în st. med., prof. cercetător	1,0	03.01.2020	
3.	Varzari Alexandru	1976	Dr. în șt. biol., conf. cercetător.	1,0	03.01.2020	
4.	Bolotnicov Valentina	1937	Dr. în șt. med., conf. cercetător.	0,75	03.01.2020	
5.	Moscovciuc Anna	1941	Dr. în șt. med., conf. cercetător	0,25	03.01.2020	
6.	Brumaru Albina	1955	Dr. în șt. med., conf. cercetător.	1,0	03.01.2020	
7.	Pîrllog Irina	1984		1,0	03.01.2020	
8.	Corloteanu Andrei	1971		0,25	03.01.2020	
9.	Ghinda Serghei	1948		0,5	03.01.2020	
10.	Privalov Elena	1969	Dr. în șt. biol., conf. cercetător.	0,5	03.01.2020	
11.	Vladei Iurie	1981		0,5	03.01.2020	01.09.2020
12.	Rotaru-Lungu Corina	1974		0,5	03.01.2020	
13.	Burlacu Diana	1998		0,25	03.01.2020	22.09.2020
14.	Ciobanu Zinaida	1998		0,25	03.01.2020	

Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor conform contractului de finanțare	21,4%
---	-------

Modificări în componența echipei pe parcursul anului 2020					
Nr	Nume, prenume	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării

Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor la data raportării	8,3%
--	------

Conducătorul organizației _____ / Sofia ALEXANDRU

Contabil șef _____ / Tatiana PAȘA

Conducătorul de proiect _____ / Elena TUDOR

Data: _____

LȘ

