

RECEȚIONAT

Agencia Națională pentru Cercetare
și Dezvoltare _____

_____ 2021

AVIZAT

Secția AȘM _____

_____ 2021

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie "Chiril Draganiuc"

RAPORT ȘTIINȚIFIC FINAL

**privind implementarea Ofertei de soluții de cercetare-inovare privind
combaterea și atenuarea impactului pandemiei COVID-19**

**"Particularități clinico-imunologice și de tratament al co-infecției
TB/COVID-19"**

Cifru Proiectului **20.70086.17/COV(70105)**

Prioritatea Strategică „Sănătate și Biomedicină” **80.07.**

Directorul proiectului

Serghei GHINDA

(semnătura)

Directorul instituției

Sofia ALEXANDRU

(semnătura)

Consiliul științific

Elena TUDOR

(semnătura)

L.Ș.

Chișinău 2021

1. Scopul ofertei de soluții depuse la concurs

Studierea particularităților clinico-imunologice și de tratament al co-infecției TB/COVID-19.

2. Obiectivele ofertei de soluții

1. Studiarea situației epidemiologice a co-infecției TB/COVID-19 în Republica Moldova
2. Studiarea evoluției clinice a co-infecției TB/COVID-19 în funcție de forma de rezistență a TB și co-infecția HIV.
3. Studiarea caracteristicii dereglărilor imunologice în co-infecția TB/COVID-19.
4. Studiarea particularităților de tratament a co-infecției TB/COVID-19.
5. Determinarea ratei reacțiilor adverse și structura lor în cadrul co-infecției TB/COVID-19.
6. Elaborarea recomandărilor practice în conduita co-infecției TB/COVID-19.

3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivele ofertei de soluții

1. A studia situația epidemiologică a co-infecției TB/COVID-19 în Republica Moldova
2. A studia evoluția clinică a co-infecției TB/COVID-19 în funcție de forma de rezistență a TB și co-infecția HIV.
3. De studiat statutul imunologic în co-infecția TB/COVID-19 pentru a identifica dereglările imunologice.
4. De studiat particularitățile de tratament a co-infecției TB/COVID-19.
5. De a determina rata reacțiilor adverse și structura lor în cadrul co-infecției TB/COVID-19.
6. A elabora recomandări practice în conduita co-infecției TB/COVID-19.

7. Acțiunile realizate pentru atingerea scopului și obiectivele ofertei de soluții

1. S-a studiat situația epidemiologică a co-infecției TB/COVID-19 în R. Moldova în anul 2020.
2. S-au studiat factorii medico-sociali, particularitățile de evoluție, de formă a tuberculozei; spectrului de rezistență a *M. tuberculosis*, particularitățile clinice, particularitățile tratamentului pacienților cu co-infecție TB/COVID-19, inclusiv și în asociere cu infecția HIV. Au fost incluse 58 de cazuri de tuberculoză pulmonară asociată cu infecție COVID-19. Pacienții au fost internați în secțiile TB/COVID-19 din cadrul Institutului de Ftiziopneumologie “Chiril Draganiuc”.
3. Pentru studiarea parametrilor reactivității imunologice și a indicilor biochimici, care reflectă metabolismul celulelor immune au fost incluși 42 de pacienți, dintre care, lotul de bază – 21 pacienți cu tuberculoză pulmonară în asociere cu infecția COVID-19 și lotul de control – 21 pacienți cu tuberculoză pulmonară. Selecția cazurilor a fost efectuată prin metoda perechilor. Pentru controlul de laborator au fost examinate persoane sănătoase. Metode de cercetare utilizate în studiu: imunologice și biochimice. Datele obținute au fost procesate utilizând programul Statistica (testul „t” Student, variația alternative ș.a.).
4. Pentru studiarea particularităților de tratament a co-infecției TB/COVID-19, datele au fost acumulate din fișele de tratament, din SIA AMS, și completate cu date din Sistemul Informațional de Monitorizare și Evaluare a Tuberculozei (SIME TB).
5. Pentru atingerea obiectivului cu privire la rata reacțiilor adverse și structura lor în cadrul co-infecției TB/COVID-19 datele s-au acumulat din fișele de tratament, SIA AMS, din Formularul de raportare a reacțiilor adverse și Sistemul Informațional de Monitorizare și Evaluare a Tuberculozei. În rezultatul datelor obținute s-a trasat recomandări practice în conduita co-infecției TB/COVID-19.

6. Rezultatele obținute

În rezultatul studierii situației epidemiologice a co-infecției TB/COVID-19 în anul 2020, s-au înregistrat 147 de cazuri de tuberculoză pulmonară asociată cu infecție COVID-19, inclusiv 28 de cazuri asociată și cu infecție HIV. Din 58 de cazuri examinate cele mai multe cazuri TB/COVID-19 s-au înregistrat în teritoriile din centru republicii 38 (65,5%), în teritoriile din nord 16 (27,6%), cele mai puține cazuri s-au identificat în teritoriile din sudul țării 4 (6,9%) cazuri. Au predominat cazurile de tuberculoză în asociere cu infecția COVID-19 în teritoriul rural 35 (60,3%) cazuri în comparație cu mediul urban 39,7% de cazuri. Vârsta medie a cazurilor de tuberculoză pulmonară asociată cu infecție COVID-19 este $45,82 \pm 1,85$ ani, dintre care, 44 (75,9%) bărbați cu vârsta medie $46,52 \pm 1,98$ ani și 14 (24,1%) femei cu vârsta medie $43,64 \pm 4,53$ de ani, fără diferență statistică între vârstă $p > 0,05$.

În 50,0% infecția COVID-19 și tuberculoza au fost diagnosticate concomitent, până la 8 zile, 19,0% din pacienții cu tuberculoză au contractat infecția COVID-19 timp de 3 luni de la diagnosticul tuberculozei, 12,1% cazuri pacienții fiind în tratament antituberculos timp de un an și 8,6% fiind în tratament mai mult de un an. În medie constituie $99,52 \pm 22,84$ zile. Structura cazurilor de tuberculoză, conform formei clinice a tuberculozei, evidențiază predominarea fomei infiltrative a tuberculozei în 47 cazuri 81,00%, diseminată în 5 (8,6%) cazuri, fibrocavitară în 3 (5,2%) cazuri, tuberculoza extrapulmonară în 2 (3,4%) cazuri. Localizarea și extinderea procesului tuberculos pulmonar evidențiază predominarea tuberculozei cu localizare bilaterală și extinsă în 21 cazuri (37,5%), unilaterală limitată în 17 (30,4%) cazuri, bilaterală limitată în 12 (21,4%). Astfel a predominat procesul tuberculos pulmonar bilateral extins. În 57 (98,3%) cazuri, infecția COVID-19 a decurs simptomatic și numai un caz (1,7%) a decurs asimptomatic. În funcție de gravitatea evoluției infecției COVID-19, în 41 (70,7%) cazuri a decurs moderat, în 19,0% (11 cazuri) a decurs cu evoluție severă și în 10,3% (6 cazuri) infecția s-a manifestat prin o evoluție ușoară a bolii.

Diverse patologii intercurrente s-au înregistrat în 42 (72,4%) cazuri, dintre care în 27 (46,5%) cazuri s-a determinat o patologie intercurrentă și în 15 (25,9%) cazuri două și mai multe patologii. Două și mai multe patologii au fost diagnosticate în 19,0% în cazurile cu evoluție moderată a bolii și în 6,9% în forma severă a bolii. Infecția HIV a fost cea mai frecventă patologie intercurrentă înregistrată în 25,8% (15) cazuri, după care a urmat afecțiunile hepatice - 20,7% (12) cazuri, în a câte 15,5% (9) cazuri patologii gastrointestinale și renale și a cite 6,9% (4) cazuri afecțiunile cardiovasculare, diabetul zaharat și neoplasmale. Astfel, printre patologii intercurrente predomină infecția HIV, afecțiunile hepatice fiind un risc de dezvoltare a coinfectiei TB/COVID-19.

Cele mai frecvente simptome ale pacienților cu infecția TB/COVID-19 au fost: oboseala în 93,1% (54) cazuri; pierderea poftei de mâncare și transpirație nocturnă a câte 70,7% (41) cazuri, febra/subfebrilă în 63,8% (37) cazuri, scădere în greutate în 62,1% (36) cazuri, tusea în 51,7% (30) cazuri, dureri în piept 34,5% (20) cazuri, simptome caracteristice pentru ambele infecții. Simptome caracteristice infecției COVID-19 sunt: mialgie, cefalee câte 43,1% (25) cazuri, dureri abdominale 27,6% (16) cazuri, pierderea simțului gustativ 19,0% (11) cazuri, anosmie 22,4% (13) cazuri. Alte simptome care au fost mai puțin frecvente sunt: congestia

nazala, conjunctivita, cefaleea, durerile de gat, diareea. Toate imptomele sau manifestat gradual. În 6 cazuri (10,3%) aceste simptome sau manifestat în forma ușoară.

Astfel, menționăm că predomină simptomele caracteristice ambelor infecții: oboseala, pierderea poftii de mancare, transpirație nocturnă, febra/subfebrilă, scădere în greutate. Cele mai frecvente simptome caracteristice infecției COVID-19 care au fost: mialgie, cefalee, dureri abdominale, pierderea simțului gustativ, anosmie. Tulburările anxios-depresive la pacienții cu co-infecție TB/COVID-19 s-au manifestat prin anxietate în 79,3% (46) cazuri, insomnie 56,9% (33) cazuri, ritm cardiac crescut 31,0% (18) cazuri, muschi tensionati 17,2% (10) cazuri. Manifestări mai puțin întâlnite - iritabilitate, stare de agitație, gură uscată, tensiune lăuntrică, dispoziție depresivă. Tulburările de stress sau manifestat prin oboseală în 93,1% (54) cazuri, dificultăți de concentrare 17,2% (10) cazuri, tulburări de memorie 15,5% (9) cazuri, rememorări și labilitate emoțională în cite 8,6% (5) cazuri. Printre cazurile de TB/COVID-19 tuberculoza sensibilă s-a înregistrat în 29 (50,0%) cazuri și tuberculoza drogrezistentă în 28 (48,3%) de cazuri, incluziv 6 (10,3%) cazuri cu rezistență extinsă. În 1 (1,7%) caz rezultatele au fost negative.

Structura cazurilor de tuberculoză sensibilă, conform formei clinice a tuberculozei, evidențiază predominarea formei infiltrativă în 25 cazuri 86,2%, diseminată în 2 (6,9%) cazuri, și cite un caz (3,45%) nodulară și extrapulmonară. Localizarea și extiderea procesului tuberculos pulmonar în tuberculoza sensibilă evidențiază predominarea tuberculozei cu localizare bilaterală în 18 (62,0%) cazuri, inclusiv bilaterală limitată și bilaterală extinsă în cite a 9 (50,0%) cazuri. Localizare unilaterală s-a determinat în 10 (34,4%) cazuri, dintre care a predominat lacializarea limitată în 8 (80,0%) cazuri. Astfel, în tuberculoza sensibilă a predominat proces tuberculos pulmonar infiltrativ cu localizare bilaterală.

În forma drogrezistentă a tuberculozei, a predominat foma infiltrativă în 22 cazuri 78,5%, forma diseminată 3 (10,7%) cazuri și fibrocavitară în 3 (10,7%) cazuri. Conform localizării și extidierii procesului tuberculos pulmonar a predominat localizarea bilaterală extinsă în 12 (42,8%) cazuri, localizare bilaterală limitată în 5 (17,9%) cazuri, localizare unilaterală limitată în 7 (25,0%) cazuri și unilaterală extinsă în 4 (14,3%) cazuri. Așadar, în tuberculoza drogrezistentă a predominat procesul tuberculos pulmonar infiltrativ cu localizare bilaterală extinsă.

Gravitate moderată de evoluție a infecției COVID-19 a predominat în TB sensibilă cu 18 (62,0%) cazuri și TB-MDR cu 23 (82,1%) cazuri, forma severă în TB sensibilă a fost în 7 (24,2%) cazuri și ușoară în 4 (13,8%) cazuri, în TB-MDR forma severă în 3 (10,7%) și ușoară în 2 (7,2%) cazuri. Astfel, în tuberculoza sensibilă și drogrezistentă a predominat gravitatea moderată de evoluție a infecției COVID-19.

Co-infecția TB/HIV asociată cu infecția COVID-19 s-a diagnosticat în 15 (25,8%) cazuri, dintre care 8 (27,6%) cazuri printre cazurile TB sensibilă și 4 (14,3%) cazuri printre cazurile TB drogrezistentă. Din totalul de 6 (10,3%) decese, care au survenit printre cazurile cu formă de gravitate severă de evoluție a infecției COVID-19, 4 (66,6%) decese s-au înregistrat la cazurile cu co-infecția TB/HIV asociată cu infecția COVID-19, care au survenit în medie la a 17,5 zi de tratament anti COVID-19 si 10 zile de tratament anti TB/COVID-19.

Tratamentul pacientilor cu TB/COVID-19 s-a efectuat conform PCN-123 "Tuberculoza la

adult” și a infecției COVID-19 conform Protocolului Clinic Instituțional (provizoriu) “Infecția cu coronavirus de tip nou (COVID-19) și Tuberculoza” și PCN-371 “Infecția cu coronavirus de tip nou (COVID-19)” Protocol clinic național provizoriu cu modificările ulterioare. Durata tratamentului infecției COVID-19 a fost în medie 23,15±2,49 zile, la bărbați 22,18±2,98 zile și femei 26,21±4,43 zile, fără diferență statistic semnificativă.

Schemele de tratament a TB și infecției HIV au fost conform PCN. Reacții adverse nu s-au înregistrat în cadrul schemelor de tratament.

În rezultatul studierii reactivității imunologice și a indicilor biochimici la pacienții cu tuberculoză pulmonară în asocieră cu infecția COVID-19 s-a determinat scădere pronunțată a conținutului de limfocite CD3, scădere pronunțată a activității funcționale a limfocitelor T, scădere pronunțată a consumului de glucoză de către limfocite, ceea ce relatează prezența unei supresii pronunțate a tuturor componentelor constitutive ale imunității celulelor T la acești pacienți. Scădere pronunțată a activității fagocitare a neutrofilelor, scădere pronunțată a activității funcționale a neutrofilelor, o scădere pronunțată a activității bactericide a neutrofilelor, ceea ce indică la o supresie pronunțată a proceselor de fagocitoză a neutrofilelor. Tulburări pronunțate atât a reacțiilor care reflectă starea de stres oxidativ cât și a reacțiilor de activitate antioxidantă și scăderea activității imunității umorale.

Rezultatele obținute confirmă necesitatea testării la tuberculoză a pacienților diagnosticați cu infecția COVID-19 și a testării la infecția COVID-19 a tuturor cazurilor noi de tuberculoză, întru depistare precoce și luarea măsurilor eficiente de conduită. A identifica tulburările imunobiochimice la pacienții cu tuberculoză în asocieră cu infecția COVID-19 întru elaborarea tacticii de terapie imunocorectivă și de imunoreabilitare.

7. Diseminarea rezultatelor obținute în formă de publicații
 1. GHINDA S., TUDOR E., OSIPOV T., CHIROȘCA V., PANTEA V., CIOBANU Z., CRIVENCO G., GUDUMAC V. *Particularități ale reactivității imunologice, producerii de oxid nitric și a metaboliților lui la pacienții cu tuberculoză pulmonară în asocieră cu infecția COVID-19*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 1(69)/2021. p. 59-63. <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.13>.
8. Diseminarea rezultatelor obținute în formă de prezentări (comunicări, postere, teze/rezumat/abstracte) la foruri științifice
 1. HAIDARLÎ I., **SAIN D.**, MARUȘCEAC I., CIOBANU Z., **OSIPOV T.**, TUDOR E. *Aspecte clinice ale tuberculozei asociate cu infecția COVID-19*. Conferința de Pneumologie INSPiR, ediția 2021, Iași, 8-11 iunie 2021. *Comunicare, poster*.
 2. ГИНДА С., ПРИВАЛОВ Е., КИРОШКА В., **ОСИПОВ Т.**, ПАНТЯ В., ГУДУМАК В. *Особенности иммунологической реактивности и продукция оксида азота и его метаболитов у больных с туберкулезом легких в сочетании с COVID-19*. Ежегодная Всероссийская конференция молодых ученых с международным участием «Современные инновационные технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей». Москва – Санкт-Петербург. 24–26 марта 2021 года. *Comunicare*.
9. Protecția rezultatelor obținute în formă de obiecte de proprietate intelectuală

10. Materializarea rezultatelor obținute

Proiect științific în cadrul Școlii doctorale în domeniul Științei medicale la programul de doctorat la specialitatea 321.07 ftiziopneumologie pentru anul 2021-2022.

11. Dificultățile în realizarea proiectului

12. Concluzii

În anul 2020, s-au înregistrat 147 de cazuri de tuberculoză pulmonară asociată cu infecție COVID-19, inclusiv 28 de cazuri asociată și cu infecție HIV. În 50,0% infecția COVID-19 și tuberculoza au fost diagnosticate concomitent, până la 8 zile. Printre cazurile de TB/COVID-19, tuberculoza sensibilă s-a înregistrat în 50,0% cazuri și tuberculoza drogrezistentă în 48,3% de cazuri. În ambele forme a predominat proces pulmonar infiltrativ cu localizare bilaterală. Infecția COVID-19 a decurs simptomatic în 98,3% cazuri, cu evoluție moderată în 70,7% cazuri. Predomină simptomele caracteristice ambelor infecții TB/COVID-19: oboseala, pierderea poftei de mâncare, transpirație nocturnă, febra/subfebrilă, scădere în greutate. Deasemenea, s-a manifestat și prin tulburări anxios-depresive și de stres. Tratamentul TB/COVID-19 au fost conform PCN. Reacții adverse nu s-au înregistrat în cadrul tratamentului. În rezultatul studierii reactivității imunobiocimice s-a determinat prezența supresiei pronunțate a imunității celulelor T, tulburări pronunțate a reacțiilor care reflectă stare de stres oxidativ și a reacțiilor de activitate antioxidantă.

Rezultatele obținute confirmă necesitatea testării la tuberculoză a pacienților diagnosticați cu infecția COVID-19 și a testării la infecția COVID-19 a tuturor cazurilor noi de tuberculoză, întru depistare precoce și luarea măsurilor eficiente de conduită. A identifica tulburările imunobiocimice la pacienții cu tuberculoză în asociere cu infecția COVID-19 întru elaborarea tacticii de terapie imunocorectivă și de imunoreabilitare.

In 2020, there were 147 cases of pulmonary tuberculosis associated with COVID-19 infection, including 28 cases associated and with HIV infection. In 50.0% COVID-19 infection and tuberculosis were simultaneously diagnosed, up to 8 days. Among the cases of TB/COVID-19, sensitive tuberculosis was registered in 50.0% of cases and drug-resistant tuberculosis in 48.3% of cases. In both forms, an infiltrative lung process with bilateral localization predominated. COVID-19 infection was symptomatic in 98.3% of cases, with moderate evolution in 70.7% of cases. Symptoms characteristic to both TB/COVID-19 infections predominate: fatigue, loss of appetite, night sweats, fever/subfebrile, weight loss. It was also manifested by anxiety-depressive and stress disorders. TB/COVID-19 treatment was according to PCN. No side effects were reported during treatment.

As a result of the study of immunobiochemical reactivity, the presence of pronounced suppression of T cell immunity was determined, pronounced disorders of reactions that reflect oxidative stress and reactions of antioxidant activity.

The obtained results confirm the need of tuberculosis testing of patients diagnosed with COVID-19 infection and testing for COVID-19 infection of all new cases of tuberculosis, for early detection and effective management. To identify immunobiochemical disorders in tuberculosis patients in association with COVID-19 infection in the development of immunocorrective therapy and immunorehabilitation tactics.

Conducătorul de proiect _____ / **Serghei GHINDA**

Data: _____

LȘ

Executarea devizului de cheltuieli, conform anexei nr. 2.3 din contractul de finanțare
Cifrul proiectului: 20.70086.17/COV(70105)

Cheltuieli, mii lei						
Denumirea	Cod	Anii de gestiune 2020-2021				
	Eco (k6)	Aprobat 2020	Aprobat 2021	Precizat 2020-2021	Executat 2020-2021	Sold
Cheltuieli	2	350,0	350,0		700,0	
Cheltuieli de personal	21				281,6	
Remunerarea muncii	211				281,6	
Remunerarea muncii temporare	211200				227,1	
Contribuții și prime de asigurări obligatorii	212				54,50	
Contribuții de asigurări sociale de stat obligatorii	212100					
Alte cheltuieli	28	280,6	281,6		280,6	
Alte cheltuieli curente	281	280,6	281,6		280,6	
Alte cheltuieli în bază de contract cu persoane fizice	281600	280,6	281,6		280,6	
Mijloace fixe	31					
Stocuri de materiale circulare	33	69,4	68,4		137,8	
Procurarea materialelor pentru scopuri didactice, științifice și alte scopuri	335110	69,4	68,4		137,8	
Total		350,0	350,0		700,0	

Conducătorul organizației _____ / **Sofia ALEXANDRU**

Contabil șef _____ / **Tatiana PAȘA**

Conducătorul de proiect _____ / **Serghei GHINDA**

Data: _____

LȘ

Componenta echipei proiectului

Cifrul proiectului 20.70086.17/COV(70105)

Echipa proiectului conform contractului de finanțare (la semnarea contractului) 2020						
Nr	Nume, prenume (conform contractului de finanțare)	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării	Data eliberării
1.	Chirosca Valentina	1937	dr. în șt biol., conf. cercetător	0,25	01.07.2020	
2.	Ciobanu Zinaida	1998		0,5	01.07.2020	
3.	Sain Dmitri	1944	dr. hab. în șt med., prof. cercetător	0,25	01.07.2020	24.12.2020 deces
4.	Ghinda Serghei	1948	dr. hab. în șt med., prof. cercetător	0,75	01.07.2020	
5.	Haidarli Ion	1937	dr. hab. în șt med., prof. cercetător	0,5	01.07.2020	
6.	Marusceac Irina	1980		0,5	01.07.2020	
7.	Privalova Elena	1969	dr. în șt biol., conf. cercetător	1,0	01.07.2020	

Modificări în componența echipei pe parcursul anului 2020-2021					
Nr	Nume, prenume	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării
1.	Crivenco Galina	1955	dr. în șt med., conf. cercetător	0,25	04.01.2020
2.					

Conducătorul organizației _____ / **Sofia ALEXANDRU**

Contabil șef _____ / **Tatiana PAȘA**

Conducătorul de proiect _____ / **Serghei GHINDA**

Data: _____

LȘ

