

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
IMSP INSTITUTUL DE FTIZIOPNEUMOLOGIE „CHIRIL DRAGANIUC”

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 616-002.5:614.2:576.8.093

CORLOTEANU ANDREI

**ASPECTE MEDICO-SOCIALE ȘI MICROBIOLOGICE ALE
FOCARULUI DE TUBERCULOZĂ**

321.07 - FTIZIOPNEUMOLOGIE

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

CHIȘINĂU, 2024

Teza a fost elaborată în Laboratorul Evoluția tuberculozei și Genetică umană, IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”.

Conducător științific:

Tudor Elena, dr. în șt. med., conf. cercetător

Consultant științific:

Crudu Valeriu, dr. în șt. med., conf. cercetător

Referenți oficiali:

Pisarenco Serghei, dr. hab. în șt. med., conf. universitar, IMSP IFP „Chiril Draganiuc”

Malic Alina, dr. în șt. med., conf. universitar, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

Componenta Consiliului științific specializat:

Iavorschi Constantin, președinte, dr. hab. în șt. med., prof. cercetător

Procopișin Larisa, secretar științific, dr. în șt. med., conf. cercetător

Haidarlî Ion, dr. hab. în șt. med., conf. cercetător

Balan Greta, dr. hab., în șt. med., conf. universitar

Paraschiv Angela, dr. hab., în șt. med., conf. universitar

Kulcițkaia Stela, dr. în șt. med., conf. universitar

Suștinerea va avea loc la „25” iulie 2024, ora 13.00 în ședința Consiliului științific specializat D 327.07-24-41 din cadrul IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” (str. C. Vârnab 13, Chișinău, Republica Moldova, MD 2025, et. I, sala de ședințe).

Teza de doctor și rezumatul pot fi consultate la Biblioteca științifică IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” (str. C. Vârnab 13, Mun. Chișinău, Republica Moldova, MD 2025) și pe pagina web a ANACEC (www.anacec.md).

Rezumatul a fost expediat la „24 iunie” 2024

Secretar științific al Consiliului științific specializat
Procopișin Larisa, dr. în șt. în med., conf. cercetător



Conducător științific
Tudor Elena, dr. în șt. în med., conf. cercetător



Consultant științific
Crudu Valeriu, dr. în șt. în med., conf. cercetător



Autor
Corloteanu Andrei



© Corloteanu Andrei, 2024

CUPRINS

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII	4
1. ASPECTE EPIDEMIOLOGICE, SOCIO-DEMOGRAFICE ȘI CLINICO-MICROBIOLOGICE ALE CAZURILOR SECUNDARE DE TUBERCULOZĂ.....	7
2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE	7
2.1. Caracteristica generală și metodologia cercetării	7
2.2. Metode de investigare	9
2.3. Metode de procesare statistică	10
3. STRUCTURA CAZURILOR DE TUBERCULOZĂ DEZVOLTATE ÎN FOCARUL INTRADOMICILIAR ÎN RAPORT CU CAZUL INDEX	10
3.1. Caracteristica demografică a cazurilor de tuberculoză dezvoltate în focarul intradomiciliar de tuberculoză.....	10
3.2. Caracteristica structurii focarului intradomiciliar de tuberculoză	10
3.3. Particularitățile clinice ale cazului de tuberculoză dezvoltat în focarul intradomiciliar de tuberculoză în raport cu cazul index.....	13
4. FACTORII MEDICO-SOCIALI AI DEZVOLTĂRII TUBERCULOZEI	14
4.1. Caracteristica factorilor medico-sociali ai dezvoltării tuberculozei în focarele intradomiciliare	14
5. EVALUAREA SPECTRULUI DE REZISTENȚĂ A <i>M. TUBERCULOSIS</i> LA CAZURILE SECUNDARE DE TUBERCULOZĂ	17
5.1. Evaluarea gradului de pozitivitate după microscopie a cazurilor de tuberculoză din focarul intradomiciliar	17
5.2. Spectrul de sensibilitate a cazului index și secundar pentru medicamentele antituberculoase de linia I și II	18
5.3. Concordanța profilului de sensibilitate a perechilor index-secundar din focarul intradomiciliar la medicamentele antituberculoase de linia I și II	20
5.4. Caracteristica genotipurilor izolatelor de <i>M. tuberculosis</i> în focarul intradomiciliar de tuberculoză	22
CONCLUZII GENERALE	26
RECOMANDĂRI PRACTICE	27
BIBLIOGRAFIE	27
LISTA PUBLICAȚIILOR AUTORULUI LA TEMA TEZEI	29
ADNOTARE	31
АННОТАЦИЯ	32
ANNOTATION	33

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea și importanța problemei abordate

Tuberculoza (TB) rămâne o cauză principală de morbiditate și mortalitate la nivel global, fiind una dintre primele 13 cauze de deces. Până la pandemia de coronavirus (COVID-19), TB a fost principala cauză de deces dintr-un singur agent infecțios. Depistarea precoce și tratamentul adecvat al pacienților cu tuberculoză reprezintă fundamentul controlului tuberculozei la nivel mondial [1].

Contactele apropiate ale pacienților cu tuberculoză prezintă un risc înalt de a dezvolta boala, în special în primul an după expunere [2, 3]. Persoanele cu contact prelungit și frecvent cu bolnavi de tuberculoză au un risc mare de a se infecta, având o rată estimată de infecție de 22% [4]. O persoană cu tuberculoză activă dar netratată poate infecta 10–15 (sau mai mulți) alți oameni într-un an [5]. Persoanele cu tuberculoză activă transmit boala, cele cu infecție latentă nu sunt considerate contagioase [6]. Riscul de a dezvolta tuberculoză rămâne înalt încă câțiva ani după expunerea la infecție [7]. Datele unor studii remarcă, că 74% de cazuri au dezvoltat TB în decurs de 1 an [8]. Timpul mediu de așteptare între cazul index și cel secundar în familiile cu ≤ 7 membri a fost de 3,5 ani cu o tendință de micșorare a perioadei până la 1,65 ani, însă Blower SM., și coaut. indică o perioadă de 1-7 ani [9], perioadă de dezvoltare a tuberculozei între contactii din focarele intradomiciliare.

Un șir de autori relatează predominarea TB la copii în vârsta cuprinsă între 0 și 5 ani [3, 10, 11]. Wood R. și coaut., (2012), menționează, contrar, că creșterea nivelului de socializare în corespundere cu vârsta poate explica creșterea ratei anuale de infecție cu TB de la 4% pe an în timpul copilăriei până la 7% pe an în adolescență [12], confirmată și de alți autori, care menționează că indicele de transmitere a TB este în scădere odată cu înaintarea în vârstă [13]. Date contradictorii relatează Sia I. G., ș. a (2010) care remarcă vârsta de peste 50 de ani un factor de risc independent asociat cu dezvoltarea TB [14]. Expunerea la caz index cu tuberculoză fibrocavitară, contact închis, expunerea la sex feminin caz index, expunerea la părinți cu tuberculoză, interacțiunile în spațiul aglomerat la domiciliu sunt alți factori de risc remarcați care contribuie la dezvoltarea tuberculozei [15]. Unii autori remarcă printre predictorii dezvoltării tuberculozei pulmonare, confirmate bacteriologic, în rândul contactilor intradomiciliari persoanele căsătorite și consumul a mai puțin de trei mese pe zi [16].

Unele studii menționează, că riscul de dezvoltare a TB depinde de statutul bacteriologic a sursei de infecție [17]. Marks, SM., și coaut. (2000) relatează, că contactii din focarele cu tuberculoză fibrocavitară și BAAR+ (Bacili acido-alcool-rezistenți) sunt cu risc înalt de a dezvolta tuberculoză [18]. Aceste rezultate nu au fost confirmate de alte studii. Iavorschi C. și coaut. (2009), remarcă incidența a tuberculozei fără diferență statistic semnificativă, dezvoltată la contactii cu bolnavi BAAR-pozitivi și BAAR-negativi. Iar 75,0% a avut contact extradomiciliar cu caz de TB [19].

Discordanța sensibilității față de cazul index sugerează transmitere extradomiciliară a infecției. Aceasta este confirmată și de autorii Sia I.G. și coaut. (2013) în rezultatul genotipării *M. tuberculosis*, izolate de la contactii din familie în Filipine, au remarcat că transmisia de tulpini nu este asigurată direct din cazul index din familie, dar mai degrabă că transmiterea este din comunitate [20], care a fost confirmată prin rezultatele obținute și de alți autori [21]. Cui Z. și

coaut. (2019) au relatat transmisibilitate puternică a tulpinilor familiei genotipului Beijing și rolul important al acestui genotip în transmiterea tuberculozei în focarul intradomiciliar [22].

Datele din literatură relatează concordanță variată a rezultatelor testului de sensibilitate la medicamentele de linia I a cazului secundar în raport cu rezultatele cazului index cu tuberculoză. Chiang SS și coaut. (2021) relatează concordanța profilului de rezistență între cazuri secundare și cazurile index ale acestora în 54,3%, Parr JB, și coaut. (2014) au remarcat concordanța spectrului de rezistență pentru preparatele antituberculoase de linia I în 36,6% cu izolatele cazului index pentru etambutol, streptomycină și pirazinamidă [23, 24].

Variații ale rezistenței la medicamentele antituberculoase între diferitele studii din diferite țări ar putea fi atribuite diversității metodelor de diagnosticare utilizate, dimensiunii loturilor și alte cauze [25, 26]. În literatura de specialitate este relatat cu privire la prevalența cazurilor cu rezistență la preparatele de linia II, însă, este insuficient elucidată concordanța spectrului de sensibilitate a cazului secundar în raport cu cazul index [27].

Totalizând datele din literatura de specialitate pe marginea temei abordate concluzionăm, că sunt insuficiente și contradictorii datele cu privire la particularitățile tuberculozei dezvoltate în focarul intradomiciliar de tuberculoză, spectrul de rezistență al *M. tuberculosis* și structurii focarului.

Așadar, se deduce problema științifică spre soluționare, care constă în elucidarea particularităților focarelor intradomiciliare de tuberculoză cu cazuri co-prevalente/incidente de TB. Cunoașterea acestora va contribui la îmbunătățirea recomandărilor practice cu privire la managementul focarului intradomiciliar de tuberculoză.

Scopul cercetării. Studiarea particularităților medico-sociale și microbiologice ale focarului intradomiciliar de tuberculoză în vederea îmbunătățirii managementului acestuia.

Obiectivele cercetării

1. Analiza structurii focarelor intradomiciliare cu cazuri secundare de tuberculoză.
2. Identificarea particularităților de evoluție, formă și durata dezvoltării tuberculozei, caz secundar din focarele intradomiciliare de tuberculoză.
3. Studiarea factorilor medico-sociali de dezvoltare a tuberculozei în focarele intradomiciliare.
4. Studiarea spectrului de rezistență a *M. tuberculosis* la cazurile secundare de tuberculoză în raport cu cazul index din focarele intradomiciliare.
5. Studiarea aspectelor molecular-genetice a *M. tuberculosis* la cazul index din focarele intradomiciliare de tuberculoză.
6. Identificarea factorilor prognostici pentru dezvoltarea tuberculozei în focarele intradomiciliare.

Ipoteza de cercetare. Managementul focarului intradomiciliar de tuberculoză se va îmbunătăți dacă: va fi determinată structura focarelor intradomiciliare cu cazuri secundare de tuberculoză; vor fi identificate particularitățile de evoluție, formă și durata dezvoltării tuberculozei, caz secundar din focarele intradomiciliare de tuberculoză; vor fi determinați factorii medico-sociali de dezvoltare a tuberculozei în focarele intradomiciliare; vor fi elucidate aspectele de rezistență și molecular-genetice a *M. tuberculosis* la cazurile index și secundare de tuberculoză din focarele intradomiciliare.

Noutatea științifică și originalitatea rezultatelor obținute. Studiul realizat este prima cercetare în Republica Moldova a structurii focarelor intradomiciliare de tuberculoză cu caracterizarea particularităților acestora. Au fost elucidate particularitățile medico-sociale și clinice a cazului secundar de TB din focarele de tuberculoză. În premieră s-a studiat spectrul de rezistență al *M. tuberculosis* la cazurile de tuberculoză dezvoltate în focarul intradomiciliar în raport cu cazul index, fapt care a scos în evidență tipurile de concordanță a rezistenței *M.*

tuberculosis a cazurilor de TB dezvoltate în focar în raport cu cazul index. S-au studiat genotipurile izolatelor de *M. tuberculosis* la cazul index din focarele intradomiciliare de tuberculoză și s-a identificat spectrul genotipurilor asociate cu dezvoltarea tuberculozei în focarul intradomiciliar de tuberculoză și cu spectrul de rezistență.

Rezultatele obținute care contribuie la soluționarea problemei științifice importante constă în identificarea științifică a particularităților medico-sociale, a spectrului de rezistență a *M. tuberculosis* și a genotipului, cu accentul pe evoluția, forma și durata dezvoltării cazurilor secundare de tuberculoză din focarul intradomiciliar de tuberculoză. Rezultatele au contribuit la determinarea factorilor prognostici pentru dezvoltarea tuberculozei în focarele intradomiciliare, care vor conduce la îmbunătățirea recomandărilor practice cu privire la managementul focarului intradomiciliar de tuberculoză.

Importanța teoretică a lucrării. Rezultatele cercetării au permis argumentarea teoretică cu privire la particularitățile cazurilor secundare de tuberculoză dezvoltate în focarul intradomiciliar de tuberculoză. Au stat la baza optimizării screening-ului sistematic al persoanelor contacte din focarele de tuberculoză și al celor din grupele cu risc sporit de a dezvolta tuberculoza pentru depistarea precoce a bolii. Rezultatele obținute argumentează elaborarea strategiei de tratament a unui contact intradomiciliar cu tuberculoză până la obținerea rezultatelor testului de sensibilitate la medicamente prin utilizarea unui regim de tratament antituberculos adaptat la rezultatele testului de sensibilitate la medicamente ale cazului index și utilizarea profilului de rezistență al cazului index TB-DR pentru a selecta un regim de tratament preventiv al infecției tuberculoase pentru contactele intradomiciliare infectate. Discordanța spectrului de rezistență confirmă necesitatea testării sensibilității la medicamentele antituberculoase pentru cazurile secundare de tuberculoză întru optimizarea schemelor de tratament. Cunoașterea genotipului izolatelor de *M. tuberculosis* va contribui la un management eficient al focarului intradomiciliar de tuberculoză.

Valoarea aplicativă a lucrării. Elucidarea particularităților cazurilor secundare intradomiciliare de tuberculoză facilitează tranșant eficientizarea activităților de screening sistematic și diagnosticarea precoce a cazurilor de tuberculoză printre contactii intradomiciliari a cazurilor index. Cunoașterea sursei probabile de contagiare va contribui la întocmirea regimului de tratament preventiv al infecției tuberculoase, la elaborarea strategiei de tratament în cazurile negative până la testarea bacteriologică și la supravegherea eficientă a focarului intradomiciliar. Supravegherea persoanelor contacte din focarele intradomiciliare de tuberculoză și din grupele cu risc sporit de a dezvolta tuberculoza va contribui la menținerea sănătății persoanelor și va reduce probabilitatea de transmitere a tuberculozei în comunitate, astfel ameliorând situația epidemiologică a tuberculozei în țară.

Implementarea rezultatelor cercetării. Rezultatele studiului sunt implementate în practica de activitate a ftiziopneumologilor, medicilor de familie din teritorii, secțiilor clinice ale Institutului de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” și în activitatea didactică de pregătire a cadrelor Medicină de Familie, Disciplina de pneumologie și alergologie, Departamentul Medicină internă al IP USMF ”Nicolae Testemițanu”.

Aprobarea rezultatelor. Rezultatele științifice obținute au fost raportate și discutate în cadrul manifestărilor științifice naționale și internaționale: Societatea de Ftiziopneumologie din Republica Moldova, or. Chișinău, 2019, 2020, 2021; Conferința științifico-practică consacrată Zilei Mondiale de combatere a tuberculozei 2019, 2020; Congresul IV al medicilor de familie din Republica Moldova cu participare internațională 16-17.05.2018; Conferința științifico-practică a ftiziatrilor „Problemele actuale ale îngrijirii antituberculoase: consolidarea eforturilor în lupta

împotriva tuberculozei”, or. Moscova, 31.05-01.06.2018; Conferință științific-practică „Abordări moderne ale diagnosticului, tratamentului și prevenirii tuberculozei”, or. Baku, Azerbaijan, 06-07.11.2018; Congresul Național al Bolilor Respiratorii, or. Moscova, 16-19.10.2018; Congresul VIII al specialiștilor din domeniul Sănătății publice și managementului sanitar cu participare internațională, 24-25.10.2019; Conferința de Pneumologie INSPiR, 2021, Iași, România, 08-11.06.2021. A patra și a cincea Conferință Academică Internațională „Se caută modalități de a elimina tuberculoza în Asia”, Ulaanbaatar, Mongolia, 8-9.09.2021 și 15-16.09.2022.

Publicații la tema tezei. Rezultatele științifice au fost publicate în 15 lucrări științifice, dintre care 8 articole (2 fără coautori), 6 teze ale comunicărilor orale (1 fără coautori) și un ghid.

Volumul și structura tezei. Teza este scrisă în limba română cu titlu de manuscris. Teza este constituită din introducere, 5 capitole, concluzii generale și recomandări practice, 210 referințe bibliografice, 143 pagini. Lucrarea este ilustrată cu 34 tabele, 13 figuri și 7 anexe.

Cuvinte-cheie: Tuberculoză, focar intradomiciliar, caz index, caz co-prevalent, caz incident.

CONȚINUTUL TEZEI

1. ASPECTE EPIDEMIOLOGICE, SOCIO-DEMOGRAFICE ȘI CLINICO-MICROBIOLOGICE ALE CAZURILOR SECUNDARE DE TUBERCULOZĂ

Este efectuată sinteza și analiza datelor din literatura de specialitate care reflectă aspectele epidemiologice ale tuberculozei, particularitățile structurii focarelor intradomiciliare de TB, particularitățile de evoluție, formă și durata dezvoltării tuberculozei în focarele intradomiciliare de tuberculoză și a factorilor de risc de dezvoltare a tuberculozei. Sunt reflectate aspectele microbiologice a *M. tuberculosis* la cazurile secundare și a cazului index și aspectele molecular-genetice a *M. tuberculosis* la cazul index din focarele intradomiciliare de tuberculoză.

Publicațiile dedicate comparării cazurilor co-prevalente și incidente dezvoltate în focarul intradomiciliar de tuberculoză în raport cu cazul index, în special a cazului de TB MDR și a cazului index respectiv, sunt relativ puține, îndeosebi, cele ce ar proveni din țările cu povară înaltă a TB MDR din Europa de Est și Asia Centrală. Lucrările existente sunt focusate în mare parte pe evaluarea ratei de infectare în rândul persoanelor contacte, evidențierea unor grupuri de risc sporit pentru dezvoltarea TB printre persoanele intradomiciliare contacte, evaluarea riscului de îmbolnăvire în timp a contactilor după identificarea cazului index fiind mai reduse privitor la formele de tuberculoză, tipul cazului, spectrul de rezistență, caracteristica structurii focarelor intradomiciliare cu cazuri co-prevalente/incidente de TB. Sunt insuficiente și contradictorii datele cu privire la spectrul profilului de rezistență la medicamentele antituberculoase de linia I și II și a genotipului *M. tuberculosis* în rândul pacienților cu tuberculoză caz index și caz secundar din focarele intradomiciliare de tuberculoză.

2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Caracteristica generală și metodologia cercetării

Cercetarea a fost realizată în cadrul IMSP Institutul de Ftiziopneumologie ”Chiril Draganiuc”. Lucrarea reprezintă un studiu retrospectiv, și prospectiv, transversal, caz-control descriptiv în care s-au studiat particularitățile focarului intradomiciliar de tuberculoză. Întru realizarea obiectivelor propuse au fost identificate și incluse în cercetare toate focarele

intradomiciliare de tuberculoză cu caz index cunoscut și cel puțin un caz secundar de tuberculoză, înregistrate în perioada anilor 2012-2016, din 31 raioane administrative și municipiul Bălți.

Loturile de studiu și persoanele sănătoase din focarele intradomiciliare de tuberculoză au fost recrutate conform criteriilor de includere/excludere.

Criterii de includere:

Caz index

- TB confirmată
- acordul subiectului de a participa în studiu

Caz secundar (co-prevalent/incident) de tuberculoză

- TB confirmată
- cunoașterea cazului index
- acordul subiectului de a participa în studiu

Contactii intradomiciliari

- excluderea clinico-radiologică și microbiologică a TB
- disponibilitatea rezultatului testului Mantoux (copii până la 18 ani)
- cunoașterea cazului index
- acordul subiectului de a participa în studiu

Criterii de excludere

- solicitarea subiectului cercetării de a fi exclus din studiu

În total, au fost incluse în studiu toate 280 de focare intradomiciliare de tuberculoză înregistrate în perioada anilor 2012-2016, care a inclus 1288 de persoane, dintre care 280 de cazuri index și 1008 de contacti intradomiciliari, dintre care, 139 cazuri co-prevalente, 229 cazuri incidente de tuberculoză și 640 persoane sănătoase.

Pentru studierea particularităților medico-sociale a cazurilor index cu TB și persoanele sănătoase din focarele de tuberculoză au fost incluși: caz index de TB (lotul de bază) și sănătoși (contacti intradomiciliari) (lotul control).

Volumul lotului de cercetare s-a calculat în baza următoarei formule:

$$n = P (1 - P) (Z\alpha/d)^2$$

unde:

d – distanța sau toleranța – (d=0.05)

(1- α) – nivelul de încredere - că valoarea estimată este în cadrul distanței proporției cercetate, pentru 95.0% de veridicitate $Z\alpha=1,96$

P – numărul persoanelor din focarul intradomiciliar constituie 3,7 (P=0,037) [28].

Astfel:

$$n = 0,037 \times (1-0,037) \times (1,96/0,05)^2 = 54,75 \text{ persoane}$$

$$n \times \text{design efect} = 54,75 \times 1,5 = 82,12$$

și la aplicarea ratei de 10,0% de non-răspuns $n = 90$ persoane

Prin urmare, pentru realizarea obiectivului au fost create două loturi: primul lot cu 105 de cazuri index și al doilea lot format din 90 persoane sănătoase (contacti intradomiciliari) din focarele intradomiciliare de tuberculoză. Materialul a fost acumulat din focarele intradomiciliare de tuberculoză din Republica Moldova, cu o vechime de 5 ani de la înregistrarea cazului index în raport cu data acumulării materialului.

Examinarea loturilor de studiu și a persoanelor sănătoase s-a desfășurat conform prevederilor Protocolului Clinic Național „Tuberculoza la adult”, și „Tuberculoza la copil”, cu privire la examinarea contactilor din focarul de tuberculoză. Datele obținute au fost completate cu date din Sistemul Informațional de Monitorizare și Evaluare a Tuberculozei (SIME TB) [29, 30,

31]. Studiul a fost aprobat de către Comitetul de Etică (proces verbal nr. 24 din 13.03.2017) al IMSP Institutul de Ftziopneumologie "Chiril Draganiuc".

Definiții

Focar intradomiciliar/focar intradomiciliar epidemic - o locuință (gospodărie) cu un grup de două, sau mai multe persoane, inclusiv cazul index, care partajează același spațiu de locuit.

Contact - orice persoană care a fost expusă unui caz index.

Contact intradomiciliar – o persoană care a partajat același spațiu de locuit închis cu cazul index timp de o noapte/mai multe nopți sau perioade frecvente/prelungite în timpul zilei în ultimele 3 luni anterioare inițierii episodului curent de tratament.

Caz index (pacient indice) – caz de tuberculoză nou depistat sau caz de recidivă la o persoană de orice vârstă, într-o gospodărie anumită sau în alt loc comparabil, în care alte persoane puteau fi expuse *M. tuberculosis*. Un caz index este cazul în jurul căruia este centrată examinarea contactilor (dar nu este neapărat cazul-sursă) [31].

Caz secundar - caz de tuberculoză diagnosticat cu tuberculoză activă după diagnosticarea cazului index [7, 32, 33].

Caz co-prevalent – contact cu caz index care a fost diagnosticat cu tuberculoză activă în decurs de 2 luni de la data diagnosticării cazului index [7, 32, 33].

Caz incident- caz de tuberculoză diagnosticat cu tuberculoză activă după 2 luni de la data diagnosticării cazului index [7, 32, 33].

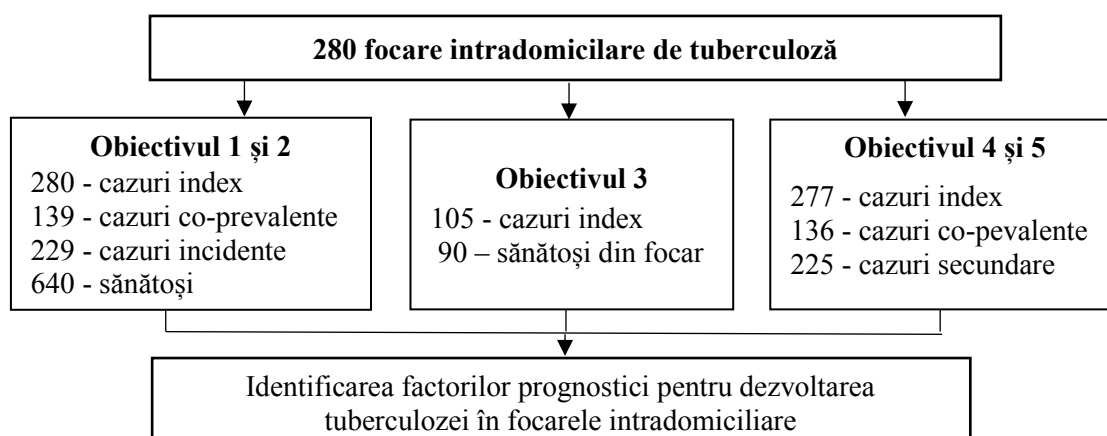


Fig. 2.1. Design-ul studiului

2.2. Metode de investigare

Pentru depistarea *M. tuberculosis* și determinarea sensibilității sau utilizat următoarele examene microbiologice, culturale și molecular-genetice de laborator [34].

1. Examine microscopice pentru depistarea *M. tuberculosis* acido-alcoolo-rezistente:

- Metoda microscopică, colorația după Ziehl-Neelsen;
- Microscopia fluorescentă pentru examinarea bacililor alcoolo-acido-rezistenți.

2. Metode culturale:

- Metoda culturală convențională pe mediul Lowenstein-Jensen;
- Metoda BACTEC MGIT 9.

3. Metode molecular-genetice:

- Metoda moleculară - Xpert MTB/RIF;
- Metoda molecular-genetică pentru determinarea sensibilității *M. tuberculosis* complex: GenoType MTBDRplus și GenoType MTBDRsl.
- Secvențierea integrală a genomului micobacterian

2.3. Metode de procesare statistică

Datele investigațiilor au fost prelucrate computerizat prin metodele de analiză variațională, dispersională, corelațională, descriptivă. Dependența statistică dintre parametrii calitativi s-au prezentat prin tabele de contingență, iar pentru verificarea ipotezei de independență a liniilor și coloanelor s-a folosit criteriul "THI²" (χ^2). Pentru estimarea diferențelor semnificative în valorile ponderilor probelor pozitive a două grupe s-a utilizat criteriul U-Fischer. Pentru estimarea diferențelor semnificative în mediile a două grupe s-a utilizat criteriul Student. S-a calculat intervalul de încredere (*Confidence Interval*) de 95% (95%CI). Testarea egalității a trei și mai multe medii s-a efectuat prin analiza dispersională (procedeu ANOVA). S-a utilizat SPSS- 23.

3. STRUCTURA CAZURILOR DE TUBERCULOZĂ DEZVOLTATE ÎN FOCARUL INTRADOMICILIAR ÎN RAPORT CU CAZUL INDEX

3.1. Caracteristica demografică a cazurilor de tuberculoză dezvoltate în focarul intradomiciliar de tuberculoză

Componența după vârstă a variat semnificativ statistic, cu cea mai tânără vârstă constatată la persoanele sănătoase din focar 26,49±0,83 ani, cuprinsă în limita 0,1 - 87 ani ($p<0,001$). Vârsta cazului index se încadrează în limita 6 – 84 ani (o medie de 39,19±0,75 ani), a cazului co-prevalent – de la 0,3 până la 76 ani (29,68±1,64 ani) a cazului incident – de la 1 până la 77 ani (29,78±1,17 ani). Populația adultă constituie 68,3% (879 din 1288) și 409 de copii (0-18 ani), fiind 31,7% dintre totalul de persoane din focar. A predominat copiii cu vârsta cuprinsă între 5-10 ani (164 copii/12,7%). Ponderea cazurilor de TB la copii diagnosticate în focarele intradomiciliare a fost 29,6% (109 din 368), inclusiv 42,2% (46 din 109) cazuri co-prevalente și 57,8% (63 din 109) cazuri incidente.

În structura după gen în lotul persoanelor sănătoase a predominat femeii 57,9% (359), și la cazurile cu tuberculoză (index, co-prevalent, incident) majoritatea au constituit-o bărbații 59,7% (387) cu diferență statistic semnificativă ($\chi^2= 32,26$; $p<0,001$) (tab. 3.1).

Tabelul 3.1. Repartiția cazurilor după gen (sănătoși/caz TB)

Tip caz	Bărbați		Femei		Total		Chi-Square(χ^2), Valoarea p
	abs	%	abs	%	abs	%	
Sănătoși	281	42,1	359	57,9	640	49,7	$\chi^2= 32,26$ $p<0,001$
Cazuri cu tuberculoză (index, co-prevalent, incident)	387	59,7	261	40,3	648	50,3	
Total	668	100,0	620	100,0	1288	100,0	

Astfel, ponderea persoanelor de gen masculin a fost semnificativ mai mare la cazurile cu tuberculoză comparat cu sănătoșii, unde a predominat genul feminin.

3.2. Caracteristica structurii focarului intradomiciliar de tuberculoză

Din numărul total de 280 de focare, în regiunea de nord a republicii au fost notificate 89 de focare (31,7%), în teritoriile din centru 140 (50,0%) și în teritoriile de sud 51 (18,3%). Mărimea focarelor a variat de la 2 membri de familie până la 16 membri, inclusiv cazul index. Focare cu 2-6 membri de familie au constituit – 240 (85,7%), de la 7 la 16 membri de familie - 40 (14,3%) focare, cu diferență statistic semnificativă ($\chi^2= 448,00$, $p<0,001$).

În regiunea de nord a predominat focare cu 4 membri în familie, inclusiv cazul index, 21,3%, de la 10 și mai mulți membri au fost identificate 8 (9,0%). În regiunea din centru mai frecvent au fost focare până la 6 membri de familie, inclusiv cazul index, 129 (92,1%). În teritoriile din sudul țării a predominat focare cu 2 membri în familie (23,52%), majoritatea focarelor (43/84,3%) au fost până la 6 membri în familie, inclusiv.

Astfel, cele mai multe focare intradomiciliare au fost identificate în teritoriile din centru în 50,0%. Au predominat focarele cu 2-8 membri de familie, inclusiv cazul index, 263/93,9%, cu mărime maximă a focarelor de 16 membri de familie și majoritatea focarelor 73,9% provin din mediul rural.

Din totalul de 368 (36,5%) de cazuri de tuberculoză secundară, identificate în rândul a 1008 de contacte intradomiciliare, 139 de (13,7%) au fost de cazuri co-prevalente și 229 (22,7%) cazuri incidente. În rezultatul analizei structurii focarului intradomiciliar de tuberculoză după tip și numărul de cazuri s-a determinat în 76,4% (214) câte un caz (co-prevalent/incident) de îmbolnăvire de tuberculoză și în 23,6% (66) de la 2 la 4 cazuri co-prevalente/incidente în focar (fig 3.1).

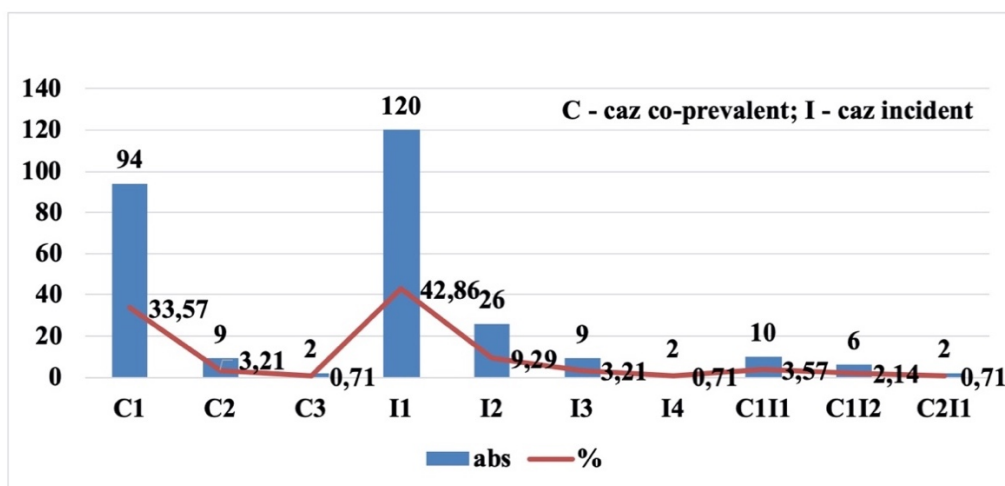


Fig. 3.1. Tipul și numărul de cazuri indentificate în focarul intradomiciliar

Durata medie de depistare a cazurilor co-prevalente este de $18,5 \pm 1,36$ zile (tab. 3.2). Majoritatea cazurilor co-prevalente, au fost diagnosticate până la o lună 79,8% (111) și 20,2% (28) cazuri până la 2 luni (fig. 3.2). Cazurile se prezintă cu o rată înaltă de 12,23% a formelor distructive depistate printre cazurile co-prevalente.

Tabelul 3.2. Durata medie de dezvoltare a tuberculozei la cazurile co-prevalente și incidente ($M \pm m$)

Tip caz	Durata medie ($M \pm m$)
Cazuri co-prevalente (139 cazuri) / zile	$18,5 \pm 1,36$
Cazuri incidente (229 cazuri) / luni	$13,0 \pm 0,87$
Caz incident 1 (172 cazuri) / luni	$11,9 \pm 0,93$
Caz incident 2 (43 cazuri) / luni	$14,9 \pm 1,46$
Caz incident 3 (12 cazuri) / luni	$18,0 \pm 3,81$
Caz incident 4 (2 cazuri) / luni	$7,0 \pm 1,00$

Durata medie de dezvoltare a tuberculozei în rândul cazurilor incidente a fost $13,0 \pm 0,87$ luni (tab. 3.2). În 66,8% (153) cazuri s-au dezvoltat până la 12 luni, în 21,0% (48) cazuri s-au dezvoltat de la 13 la 24 de luni, 7,4% (17) cazuri de la 25 până la 36 luni și după 36 de luni au fost diagnosticați 4,8% (11) cazuri (fig. 3.2).

Durata medie de dezvoltare a primului caz incident din focar este de $11,9 \pm 0,93$ luni (tab 3.2). În rândul primului caz incident dezvoltat în focar, de asemenea, predomină formele avansate de tuberculoză. Durata medie de dezvoltare al doilea și al treilea caz incident din focar este de $14,9 \pm 1,46$ și $18,0 \pm 3,81$ luni, respectiv (tab 3.2). S-a înregistrat 2 focare cu 4 cazuri incidente, care s-a dezvoltat la $7 \pm 1,00$ luni față de cazul index cu câte un caz (50,0%) cu tuberculoză pulmonară infiltrativă și tuberculoza ganglionilor limfatici intratoracici.

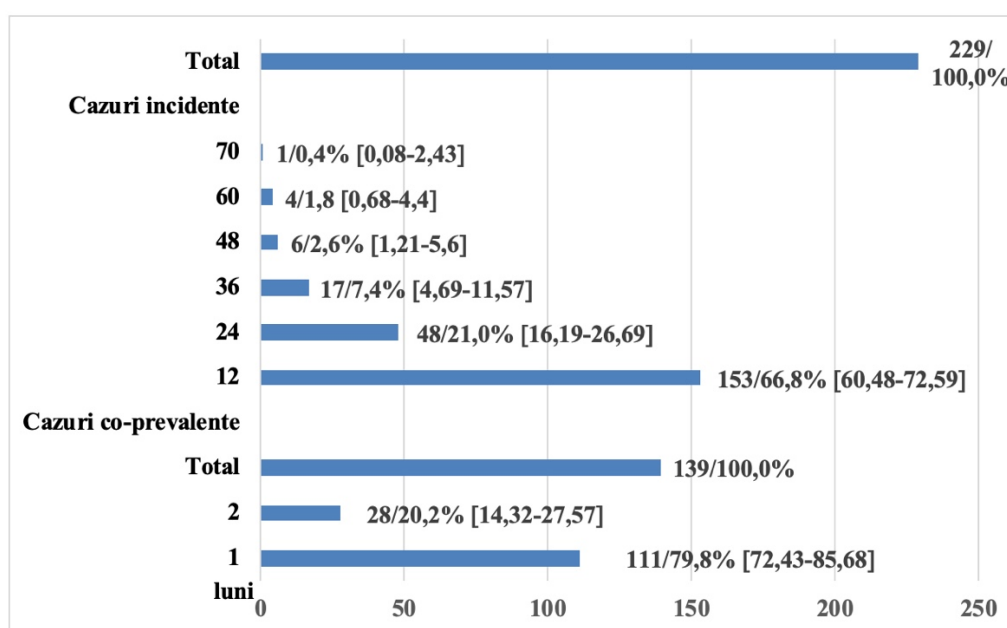


Fig. 3.2. Durata de dezvoltare a tuberculozei în rândul cazurilor co-prevalente și incidente (luni) (abs/%, 95%CI)

Astfel, durată medie până la diagnosticarea tuberculozei co-prevalente a fost de $18,5 \pm 1,36$ de zile, iar timpul mediu de dezvoltare a tuberculozei incidente a fost $13,0 \pm 0,87$ luni.

În rezultatul evaluării gradului de rudenie a cazurilor co-prevalente și incidente în raport cu cazul index s-a evidențiat că cel mai frecvent cazurile co-prevalente/incidente s-au dezvoltat în rândul gradului I de rudenie - în 168 (45,4%) [95%CI=40,4-50,5] cazuri cu predominare părinți-copii în 122 (33,0%) [95%CI=28,4-37,9] cazuri, urmate de copii - caz index și părinți cazuri/co-prevalente/incidente 46 (12,4%) [95%CI=9,45-16,2]. Apoi urmate de membrii fără grad de rudenie: soți, concubine, vecini în 83 (22,4%) [95%CI=18,5-26,9] cazuri și cu gradul II de rudenie între frați 82 (22,2%) [95%CI=18,23-26,7]. Rude cu gradul III de rudenie s-a atestat în 19 (5,1%) [95%CI=3,3-7,9], afini de gradul I, II și IV au fost mai rar întâlnite, în total 18 (4,8%) [95%CI=3,1-7,56].

Așadar, analizând structura relațiilor de rudenie a cazurilor co-prevalente/incidente cu cazul index, constatăm, că cea mai mare cotă o au rudele cu grad de rudenie I cu predominarea în rândul cazurilor co-prevalente/incidente a copiilor cu părinți caz index, printre care tata caz index în 54,8% și mama caz index 45,2% din 122/33% cazuri perechi.

3.3. Particularitățile clinice ale cazului dezvoltat în focarul intradomiciliar de tuberculoză în raport cu cazul index

Structura cazurilor de tuberculoză, conform istoricului de tratament anterior, evidențiază predominarea cazului nou de tuberculoză între toate tipurile de cazuri, cu prevalare la cazurile index 40,2% (232/577) cazuri (tab. 3.3). Asemenea, a predominat cazul nou de tuberculoză și în cazurile incidente, aceasta constituie, în total 36,7%, precum și în al 2, al 3 și al 4 lea caz incident de tuberculoză din focar, predomină cazul nou de tuberculoză. În rândul cazurilor incidente cotă mai înaltă s-a remarcat în primul caz incident dezvoltat în focar (tab. 3.3).

Tabelul 3.3. Tipul cazurilor conform istoricului de tratament anterior

Tip caz / Tip pacient	Caz nou abs / %	Recidivă abs / %	Eșec terapeutic abs / %	Pierdut din supraveghere abs / %	Caz post- mortem	Total abs / %	Chi- Square(χ^2), Valoarea p
Caz index	232 / 40,2	34 / 59,6	5 / 100,0	8 / 100,0	1 / 100,0	280 / 43,2	$\chi^2= 21,452$ $p<0,01$
Caz co- prevalent	133 / 23,1	6 / 10,5	0	0	0	139 / 21,5	
Caz incident	212 / 36,7	17 / 29,8	0	0	0	229 / 35,3	
Total	577 / 100,0	57 / 100,0	5 / 100,0	8 / 100,0	1 / 100,0	648 / 100,0	

Cazurile pierduți din supraveghere, după eșec și caz post-mortem printre cazurile index s-a determinat în 100,0%.

O rată înaltă a cazurilor de recidivă se remarcă la cazul index 59,6% și incidente 29,8%, inclusiv în primul caz incident din focar 76,5% și 39 cazuri între cazurile incidente 2, dezvoltat în focar, și constituie 18,4% (tab.3.4).

Tabelul 3.4. Tipul cazurilor conform istoricului de tratament anterior a cazurilor incidente

Tip caz / Tip pacient	Caz nou abs / %	Recidivă abs / %	Total abs / %	Chi- Square(χ^2), Valoarea p
Caz incident 1	161 / 75,9	13 / 76,5	174 / 76,0	$\chi^2= 1,369$ $p>0,05$
Caz incident 2	39 / 18,4	3/ 17,7	42 / 18,3	
Caz incident 3	10 / 4,8	1 / 5,8	11 / 4,8	
Caz incident 4	2 / 0,9	0	2 / 0,9%	
Total Caz incident	212 / 100,0	17 / 100,0	229 / 100,0	

Așadar, cazul nou de tuberculoză predomină în rândul cazurilor index, co-prevalente și incidente. Cu toate acestea cazurile de recidivă, eșec și pierduți din supraveghere reprezintă o cotă înaltă (43,2%) la cazurile index care formează lanțul de transmitere a infecției.

Conform formelor clinice de tuberculoză dezvoltate în focar la cazurile index a predominat tuberculoza pulmonară infiltrativă în 132(47,14%), formele distructive au constituit 43,57% (122) cazuri. Alte forme de tuberculoză printre cazurile index identificate sunt: tuberculoza pulmonară nodulară, tuberculoza ganglionilor limfatici intratoracici și tuberculoza pulmonară infiltrativă

complicată cu pleurezie câte 2 cazuri (0,71%), tuberculoza pulmonară diseminată (miliară) în 13 (4,64%) cazuri, tuberculoza pleurei (inclusiv empiemul) 7 (2,50%) cazuri.

Se remarcă, pondere înaltă a formelor avansate și la contactii care au dezvoltat tuberculoza în focarul intradomiciliar – 17,40% (64) cazuri, dintre care, 20,52% (47) la cazurile incidente și 12,23% (17) % la cazurile co-prevalente. Predomină tuberculoza pulmonară infiltrativă în 77 (55,40%) în cazurile co-prevalente și 113 (49,34%) printre cazurile incidente.

Apare rată înaltă de tuberculoză a ganglionilor limfatici printre cazurile incidente fiind de 14,85% (34) din totalul de 229 de cazuri și printre cazurile co-prevalente constituie 20,86% (29) cazuri în structura formelor de tuberculoză printre aceste cazuri.

Așadar, remarcăm că în rândul cazurilor co-prevalente/incidente au predominat forme infiltrative, distructive de tuberculoză și o rată înaltă de tuberculoză a ganglionilor limfatici.

Rata înaltă de forme distructive avansate la cazurile incidente, care au dezvoltat TB în primii 2 ani (87,8% cazuri) de la diagnosticarea cazului index s-ar putea explica prin rată înaltă a cazului index cu recidive, eșec terapeutic și pierduți din supraveghere, fiind și cu forme extinse de tuberculoză care formează lanțul de transmitere a infecției.

4. FACTORII MEDICO-SOCIALI AI DEZVOLTĂRII TUBERCULOZEI

4.1. Caracteristica factorilor medico-sociali ai dezvoltării tuberculozei în focarele intradomiciliare

Luând în considerație că în focarul intradomiciliar de tuberculoză, fiind în contact cu cazul index, unii membri dezvoltă tuberculoză, însă alți membri din focar rămân sănătoși, s-a studiat rolul factorilor medico-sociali asupra dezvoltării tuberculozei în focarul intradomiciliar de tuberculoză comparând cazul index și sănătoșii din focar. Au fost studiate 105 de cazuri index de tuberculoză și 90 de persoane sănătoase din focarele intradomiciliare de tuberculoză.

Repartiția după vârstă evidențiază vârstă aptă de muncă în ambele grupe, cu vârsta medie a cazurilor index de $44,53 \pm 1,21$ și a persoanelor sănătoase de $41,97 \pm 1,98$, fără diferență semnificativă ($p > 0,05$) (tab. 4.1).

Analiza structurii după gen (tab. 4.1) a evidențiat, că genul masculin prevalează semnificativ în cazurile index 75 (71,43%) ($\chi^2=35,124$; $p < 0,05$), acestea reproduc structura de gen a contingentului bolnavilor de tuberculoză raportat.

Tabelul 4.1. Repartizarea cazului index și sănătos din focar după gen

	Bărbați	Femei	Chi-Square(χ^2), valoarea p
Caz index (n=105)	75 (71,43%)	30 (28,57%)	$\chi^2=35,124$ p<0,05
Sănătoși (n=90)	26 (28,89%)	64 (71,11%)	

Nivelul de educație al cazului index și sănătos nu s-a diferențiat semnificativ statistic ($\chi^2=5,104$; $p > 0,05$). În ambele cazuri predomină persoanele cu studii primare, medii incomplete, medii și medii profesionale, ponderea cărora este practic identică (tab. 4.2).

Tabelul 4.2. Nivelul de educație a cazului index și sănătos din focar

	Fără studii	Studii primare	Studii medii incomplete	Studii medii	Studii medii profesionale	Studii superioare	Chi-Square(χ^2), Valoarea p
Caz index (n=105)	2 (1,11%)	19 (18,10%)	18 (17,14%)	30 (28,57%)	30 (28,57%)	6 (5,71%)	$\chi^2=5,104$ p>0,05
Sănătoși (n=90)	1 (1,90%)	20 (22,22%)	22 (24,44%)	28 (31,11%)	15 (16,67%)	4 (4,44%)	

În rezultatul analizei conform statutului de salariat al cazului index și al persoanelor sănătoase din focar remarcăm o rată înaltă de șomeri printre cazurile index 67 (63,80%) față de sănătoși 31 (34,44%) cu diferență statistic semnificativă ($\chi^2=41,178$; $p<0,05$), date care se confirmă o rată mai mare în cazurile index a persoanelor neangajate în câmpul muncii față de sănătoșii din focar. În cazurile sănătoase se regăsește o rată mai mare a elevilor și cu alte ocupații, fără confirmare statistică. Numărul de pensionari și muncitori este aproximativ la același nivel în ambele loturi.

Potrivit analizei conform consumului de tutun se constată că cei mai mulți fumători sunt la cazul index: care fumează 46 (43,81%) și care au fumat anterior 22 (20,95%) cazuri vs-a-vs de sănătoși, unde 16,67% (15) cazuri fumează și numai 3,33% (3) cazuri au fumat anterior, remarcându-se statistic semnificativ ($\chi^2=40,519$; $p<0,05$) (tab. 4.3).

Tabelul 4.3. Repartizarea cazului index și sănătos din focar după consumul de tutun

	Nefumator	Fumător	În prezent nu fumează, dar a fumat anterior	Chi-Square(χ^2), Valoarea p
Caz index (n=105)	37 (35,24%)	46 (43,81%)	22 (20,95%)	$\chi^2=40,519$ $p<0,05$
Sănătoși (n=90)	72 (80,00%)	15 (16,67%)	3 (3,33%)	

Diferență statistic semnificativă se remarcă și la compararea cazurilor cu privire la consumatorii de alcool ($\chi^2=40,519$; $p<0,05$). Cotă înaltă de consumatori de alcool se remarcă printre cazurile index în 69,52% cazuri și sănătoși 63,33% cazuri (tab. 4.4).

Tabelul 4.4. Repartizarea cazului index și sănătos din focar după consumul de alcool

	Nu consumă alcool	Consumă alcool	Chi-Square(χ^2), Valoarea p
Caz index (n=105)	32 (30,48%)	73 (69,52%)	$\chi^2=40,519$ $p<0,05$
Sănătoși(n=90)	33 (36,67%)	57 (63,33%)	

După cum e menționat mai sus, ponderea consumatorilor de alcool în rândul cazului index și sănătoși este similară, însă o însemnătate majoră are frecvența și cantitatea consumului de alcool. În tabelul 4.5 se relatează, că cazul index întrebuițează de la 2-3 ori pe săptămână până la întrebuițare zilnică de alcool cu diferență statistic semnificativă față de sănătosul din focar ($\chi^2=16,117$; $p<0,05$).

Tabelul 4.5. Repartizarea cazului index și sănătos din focar după frecvența utilizării băuturilor alcoolice

Frecvența	Caz index (n=105)	Sănătoși (n=90)	Chi-Square(χ^2), Valoarea p
Nu folosesc	32 (30,48%)	33 (36,67%)	$\chi^2=16,117$ $p<0,05$
O dată pe lună sau mai rar	15 (14,29%)	19 (21,11%)	
2-4 ori pe lună	21 (20,00%)	26 (28,89%)	
2-3 ori pe săptămână	26 (24,76%)	12 (13,33%)	
4 și mai multe ori pe săptămână	8 (7,62%)	0 (0,00%)	
Zilnic	3 (2,86%)	0 (0,00%)	

Cu privire la cantitatea unităților de alcool consumate au menționat pondere înaltă a consumatorilor de alcool în rândul cazului index de tuberculoză, care în 48,61% cazuri utilizează alcool în cantități de 3-4 unități, în 18,06% cazuri - în cantități de 5-6 unități, în 2,78% cazuri consumă în cantități de 7-9 unități și 1,39% consumă 10 și mai multe unități de alcool ($\chi^2=13,520$; $p<0,05$) (tab. 4.6).

Tabelul 4.6. Repartizarea cazului index și sănătos din focar după cantitatea unităților de alcool consumate

Unități*	Caz index (n=72)	Sănătoși (n=57)	Chi-Square(χ^2), Valoarea p
1 sau 2	21 (29,17%)	34 (59,65%)	$\chi^2=13,520$ p<0,05
3 sau 4	35 (48,61%)	18 (31,58%)	
5 sau 6	13 (18,06%)	5 (8,77%)	
7 sau 9	2 (2,78%)	0 (0,00%)	
10 sau mai mult	1 (1,39%)	0 (0,00%)	

* O unitate de alcool constituie – jumătate de sticlă de 0.5 l de bere cu tărie medie, sau un pahar nu prea mare de vin sau spumant (125 ml), sau 50 ml vin tare, vermut, sau 25 ml băuturi tari (coniac, votcă, țuică).

A fost studiat nivelul de alimentare a cazului index și sănătos din focar. În rezultat s-a remarcat, că utilizarea produselor din carne și a lactatelor fără diferență statistic semnificativă ($\chi^2=2,866$, p>0,05 și $\chi^2=3,424$, p>0,05) între loturi, se explică prin faptul că cazul index și sănătoșii sunt din focarul intradomiciliar de tuberculoză, unde iau mesele în familie.

Un moment important ce ar putea evidenția gradul de control al transmiterii infecției tuberculoase în comunitate și gradul de achiziționare a tuberculozei din societate este cunoașterea gradului de mobilitate a cazului index și a sănătoșilor din focar. Rezultatele obținute remarcă, că ieșirea în exteriorul gospodăriei a fost similară atât în cazul index cât și a sănătoșilor - 93,33% și 90,00% respectiv, ($\chi^2=0,715$; p>0,05).

Nu se determină diferență statistic semnificativă cu privire la numărul de contacti din exterior, per zi. În cazul index - 13,34±3,10 persoane și sănătoșii - 11,17±1,34 persoane (p>0,05).

Rata de contractare a infecției tuberculoase, de către cazul index, în afara gospodăriei reprezintă - 31,43% (33) cazuri, evidențiind lanțul de transmitere a infecției tuberculoase. Sănătoșii sunt în contact cu cazul index în domiciliu timp de 12,14±0,70 ore/24 ore ($\chi^2=94,163$; p<0,05). Cu toate că sunt supuși unui risc înalt de îmbolnăvire ei rămân sănătoși, aceasta sugerează despre rezistența organismului la infecția tuberculoasă.

Rata aflării recente peste hotarele țării în cazul index este semnificativ înaltă și constituie 48,57% față de sănătoși ($\chi^2=22,031$; p<0,05) (tab 4.7).

Tabelul 4.7. Repartizarea cazului index și sănătos din focar după migrarea peste hotarele Republicii Moldova

	Nu au plecat	Au plecat	Chi-Square(χ^2), Valoarea p
Caz index (n=105)	54 (51,43%)	51 (48,57%)	$\chi^2=22,031$ p<0,05
Sănătoși (n=90)	75 (83,33%)	15 (16,67%)	

Totalizând datele relatate, se determină predominarea genului masculin semnificativ în cazurile index, cu vârstă aptă de muncă în ambele grupe, fără diferență semnificativă a vârstei medii, cu o pondere a nivelului de educație medie al cazului index și sănătos.

S-a remarcat o rată înaltă a persoanelor neangajate în câmpul muncii, cu nivel înalt de migrație în cazul index față de sănătoșii din focar, care ar explica și rată joasă statistic semnificativă de examinare radiologică a cazului index. Abuzul de alcool și tabagismul sunt un factor de risc de dezvoltare a tuberculozei. Cazul index și sănătoșii din focar se alimentează la același nivel, menționându-se alimentarea insuficientă.

Despre rezistența organismului la infecția tuberculoasă ne sugerează contactul sănătosului cu cazul index din focar, nu se exclude și contact din exterior. Cunoașterea lanțului de transmitere a infecției tuberculoase contribuie la luarea măsurilor de prevenire a răspândirii infecției și îmbunătățirea situației epidemiologice în țară.

Așadar, studiind factorii medico-sociali ale dezvoltării tuberculozei în focarul intradomiciliar de tuberculoză s-a determinat genul masculin, tabagismul, consumul abuziv de alcool, migrația ca factori de risc întru dezvoltarea tuberculozei.

5. EVALUAREA SPECTRULUI DE REZISTENȚĂ A *M. TUBERCULOSIS* LA CAZURILE SECUNDARE DE TUBERCULOZĂ

5.1. Evaluarea gradului de pozitivitate după microscopie a cazurilor de tuberculoză din focarul intradomiciliar

Rezultatele cercetării relatează despre o pondere înaltă a cazurilor cu rezultat BAAR cu gradație pozitivă în rândul cazului index – 59,93% (166/277) cazuri, după care urmează cazurile incidente cu 24,44% (55/225). În rândul cazului co-prevalent predomină cazurile cu BAAR negativ în 76,47% (104/136), în cazurile incidente în 70,22% (158/225) fig. 5.1.

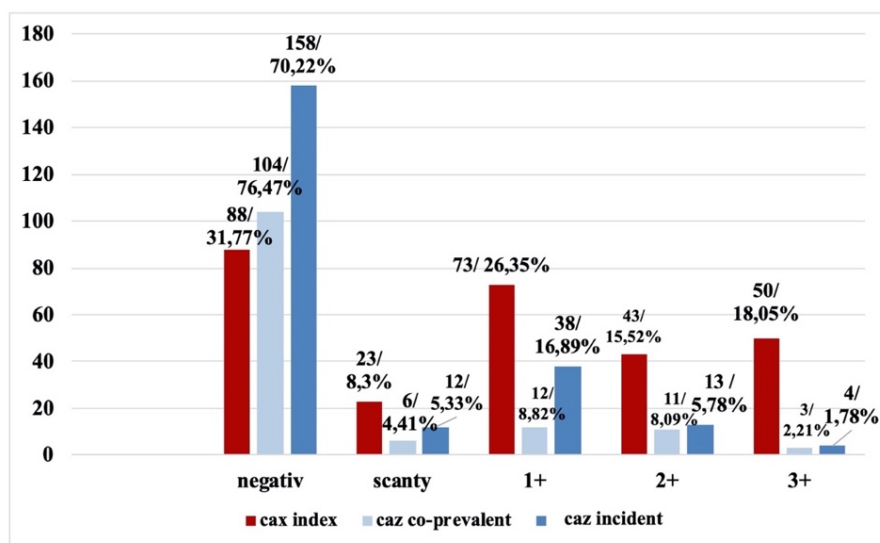


Fig. 5.1. Rezultatele microscopiei a cazurilor secundare în raport cu cazul index (%)

Creșterea *M. tuberculosis* prin cultură a fost confirmată în 82,05% (224) în rândul cazurilor index, printre cazurile co-prevalente în 47,69% (62) și 55,20% (122) printre cazurile incidente (fig. 5.2). Rezultat negativ a culturii a predominat printre cazul co-prevalent de tuberculoză în 52,31% (68), urmat de cazurile incidente de tuberculoză – 44,80% (99) de cazuri.

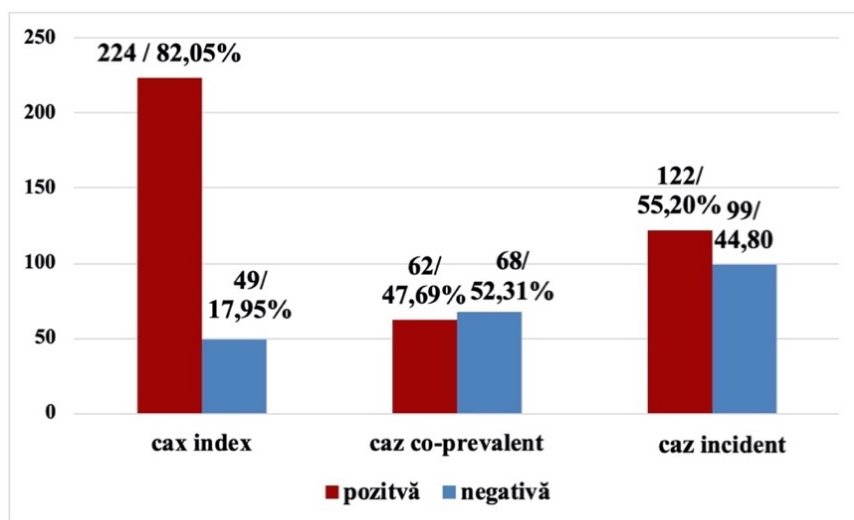


Fig. 5.2. Rezultatele identificării a *M. tuberculosis* prin cultură a cazurilor co-prevalente și incidente în raport cu cazul index (abs/%)

Cu rezultat BAAR cu gradație negativă și cultură pozitivă în rândul cazului index a fost atestat în 56,82% (50/88) cazuri, în 30,77% (32/104) printre cazurile co-prevalente și 36,08% (57/158) printre cazurile secundare (fig. 5.3).

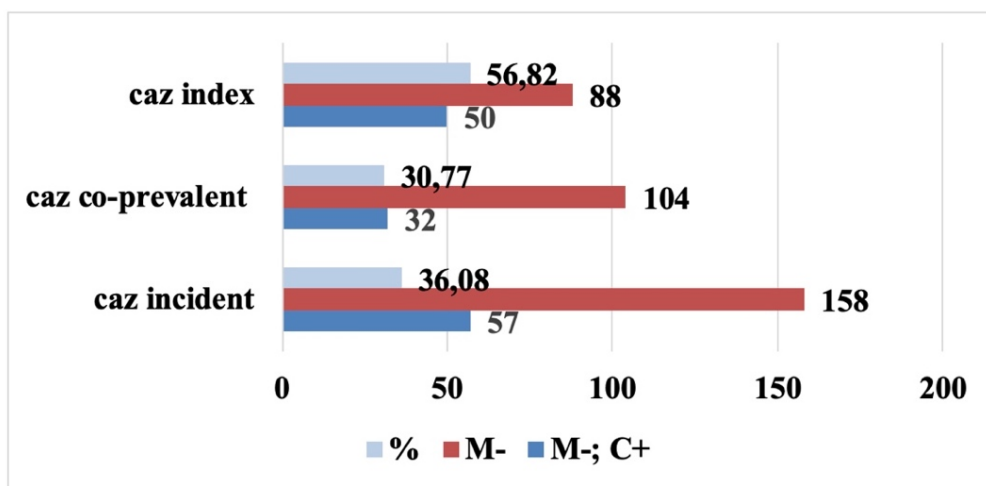


Fig. 5.3. Rezultatele identificării a *M. tuberculosis* prin microscopie cu gradație negativă și cultură pozitivă a cazurilor co-prevalente și incidente în raport cu cazul index (%)

Atfel, rezultatele examenului microscopic și a culturii pentru identificarea *M. tuberculosis* confirmă infecțiozitate înaltă a cazului index de tuberculoză, inclusiv și printre cazurile cu gradația negativă prin microscopie, care ar putea fi la fel de responsabile pentru transmiterea infecției către alte persoane din gospodărie sau alte contacte. Numărul semnificativ mai mare a cazurilor cu microscopie negativă printre cazul co-prevalent și incidente rezultă din rata mai înaltă printre aceste cazuri a formelor de tuberculoză a ganglionilor limfatici, TB pleurei, complex tuberculos primar.

5.2. Spectrul de sensibilitate a cazului index și secundar pentru medicamentele antituberculoase de linia I și II

S-au studiat profilurile de sensibilitate la 138 de cazuri index de tuberculoză pentru medicamentele de linia I ((H) izoniazidă, (R) rifampină, (E) etambutol, (S) streptomycină) (tab.5.1).

Tabelul 5.1. Spectrul de sensibilitate a cazului index pentru medicamentele antituberculoase de linia I

Spectru de sensibilitate	Caz index (n=138)		95% CI
	abs	%	
HRES rezistent	43	31,2	24,0-39,3
H ^R R ^R ES ^R	18	13,0	8,4-19,7
H ^R R ^R ES	1	0,7	0,1-3,9
HR ^R ES	1	0,7	0,1-3,9
H ^R RE ^R S ^R	4	2,9	1,1-7,2
H ^R RES ^R	5	3,6	1,6-8,2
H ^R RES	1	0,7	0,1-3,9
HRE ^R S ^R	1	0,7	0,1-3,9
HRE ^R S	2	1,4	0,4-5,1
HRES ^R	10	7,2	3,9-12-8
HRES sensibil	52	37,7	30,0-46,0

Notă: ^R – rezistent

În rezultat s-a determinat, printre cazurile index, predominarea cazurilor cu rezistență la R în 45,6% (63) de cazuri, dintre care cu rezistență la HR în 44,9% (62) cazuri și 52 (37,7%) cazuri sensibile la HRES (tab.5.1).

Profilurile de sensibilitate studiate la 163 de cazuri secundare de tuberculoză, din focarele intradomiciliare, pentru medicamentele de linia I a prezentat rezistență la HR în 46,0% (75) cazuri, dintre care la toate 4 medicamente de linia I (HRES) în 27,0% (44) de cazuri, și 19,0% (31) cazuri cu rezistență la HRS (tab. 5.2).

Tabelul 5.2. Spectrul de sensibilitate a cazului secundar pentru medicamentele antituberculoase de linia I

Spectru de sensibilitate	Caz secundar (n=163)		95% CI
	abs	%	
HRES rezistent	44	27,0	20,7-34,2
H ^R R ^R ES ^R	31	19,0	13,7-25,7
H ^R RE ^R S ^R	4	2,5	0,9-6,1
H ^R RES ^R	6	3,7	1,7-7,8
H ^R RES	2	1,2	0,3-4,3
HRE ^R S	2	1,2	0,3-4,3
HRES ^R	8	4,9	2,5-9,3
HRES sensibil	66	40,5	33,2-48,1

Notă: ^R – rezistent

Cu rezistență la H cazul secundar s-a remarcat în 87 (53,3%) de cazuri, Rezistența la E s-a determinat în 50 (30,6%) de cazuri și 93 (57,0%) cazuri cu rezistență la S. În 66 (40,5%) cazuri, cazul secundar este sensibil la medicamentele antituberculoase de linia I (HRES).

Rezultatele obținute relatează predominarea cazurilor sensibile la medicamentele antituberculoase de linia I în 40,5% (66) printre cazurile secundare de tuberculoză dezvoltate în focarul intradomiciliar de tuberculoză

S-au studiat profilurile de sensibilitate la 32 de cazuri index de tuberculoză din focarul intradomiciliar pentru medicamentele antituberculoase de linia II. În rezultat, s-au determinat tulpini cu rezistență la medicamentele de linia a II în 65,63% (21) de cazuri, dintre care cu rezistență la fluorochinolone/injectabile de linia II în 25,03% (8) cazuri, la Eto în 46,93% (15) cazuri și câte un caz 3,13% la Z și Pas. Cazurile cu rezistență la fluorochinolone au fost cu rezistență la Ofx 12,51% (4) cazuri. Printre injectabilele de linia II rezistența la Am, Km s-a determinat în câte un caz, Cm în 2 (6,25%) cazuri dintre care un caz asociat cu rezistență la Am.

În 11(34,42%) cazuri, spectrul de sensibilitate a cazului index a fost sensibil pentru medicamentele antituberculoase de linia II.

Astfel, s-a determinat că printre cazurile index a predominat cazuri cu tulpini cu rezistență la medicamentele de linia a II în 65,63% (21) de cazuri.

Profilurile de sensibilitate pentru medicamentele antituberculoase de linia II s-au studiat la 54 de cazuri secundare de tuberculoză din focarul intradomiciliar. Tulpini cu rezistență la medicamentele de linia a II s-a determinat în 62,95% (34) de cazuri, dintre care cu rezistență la fluorochinolone/injectabile de linia II în 18,51% (10) cazuri, printre care 9 (16,66%) cu rezistență la fluorochinolone. Cazuri cu rezistență la Eto s-au determinat în 48,14% (26) cazuri și un caz 1,85% la Pas. Izolate sensibile pentru medicamentele antituberculoase de linia II printre cazurile secundare s-a remarcat în 20 (37,05%) cazuri.

Astfel, printre cazurile secundare de tuberculoză dezvoltată la contactele intradomiciliare a predominat cazuri cu tulpini cu rezistență la medicamentele de linia a II în 65,63% de cazuri, printre care 18,51% cu rezistență la fluorochinolone/injectabile de linia II.

5.3. Concordanța profilului de sensibilitate a perechilor index-secundar din focarul intradomiciliar la medicamentele antituberculoase de linia I și II

S-a studiat concordanța profilului de rezistență la medicamentele antituberculoase de linia I și II între pacienții cu tuberculoză caz index și caz secundar din focarele intradomiciliare de TB.

În cazul când rezultatele TSM (Test de sensibilitate la medicamente) ale contactului și al cazului index au fost în aceeași categorie de rezistență (de exemplu, caz index TB-MDR și contact cu TB-MDR), rezultatele au fost considerate „concordante”. În cazul că modelul TSM al unui contact a diferit în categoria de rezistență la medicamente a cazului index, contactul a fost clasificat drept „discordant”.

Concordanța profilului de rezistență la medicamentele antituberculoase de linia I (HRES) s-a studiat la 163 cazuri-perechi formate din cazul index și cazul secundar de tuberculoză dezvoltat în focarul intradomiciliar de tuberculoză, în care atât cazul index și cel puțin un caz secundar au avut izolate testate. La analiza comparativă a acestora, în cea mai înaltă pondere de 63,20% (103/163) de cazuri perechi index-secundar spectrul de sensibilitate a cazului secundar a concordat cu cazul index statistic semnificativ ($\chi^2=318,673$, $p<0,001$), dintre care 29,10% (30/103) cazuri perechi cu rezistență la toate medicamentele antituberculoase de linia I HRES, cu rezistență la HRS în 15,5% (16/103) cazuri, HES în 2,9% (3/103) cazuri, HS un caz pereche 0,9%, cu rezistență la S în 4,8% (5/103) cazuri perechi, și cu TSM sensibil la toate medicamentele antituberculoase de linia I în 29,5% (48/163) cazuri perechi, cu diferență statistic semnificativă ($\chi^2= 318,673$; $p<0,001$) (tab. 5.3).

În 36,8% (/163) cazuri perechi index-secundar sensibilitatea la preapatele de linia I a cazului secundar nu a coincis cu cazul index. S-au determinat următoarele combinații a cazului secundar în raport cu cazul index, unde cazul index este cu *M. tuberculosis* rezistență la toate medicamentele de linia I: rezistent HRS în 12 (7,4%) cazuri, rezistent HS în 2 (1,2%) cazuri, H rezistent în 1 (0,6%) caz, și sensibil la toate medicamentele de linia I HRES în 6 (3,7%). În cazul index cu spectrul de sensibilitate H^RR^RES^R profilul cazul secundar a fost HRES rezistent în 2,5% (4) cazuri, rezistent la HS în 1 (0,6%) caz pereche, HRES sensibil în 1,9% (3) cazuri. Un caz-pereche (1,6%) cazul index cu rezistență la HR dar cazul secundar cu rezistență la HS (tab. 5.3).

Tabelul 5.3. Perechi index-secundar cu rezultatele testării de sensibilitate pentru medicamentele de linia I

Caz index	Caz secundar	Perechi index-secundar (n=163)			Chi-Square (χ^2), Valoarea p
		abs	%	% (n=163)	
HRES rezistent	HRES rezistent	30	58,8	18,4	$\chi^2=318,673$ $p<0,001$
	H ^R R ^R ES ^R	12	23,5	7,4	
	H ^R RES ^R	2	3,9	1,2	
	H ^R RES	1	2,0	0,6	
	HRES sensibil	6	11,8	3,7	
		51	100,0		
H ^R R ^R ES ^R	HRES rezistent	4	16,7	2,5	
	H ^R R ^R ES ^R	16	66,7	9,8	
	H ^R RES ^R	1	4,2	0,6	
	HRES sensibil	3	12,5	1,9	
		24	100,0		
H ^R R ^R ES	H ^R RES ^R	1	100,0	0,6	
H ^R RE ^R S ^R	H ^R R ^R ES ^R	1	25,0	0,6	
	H ^R RE ^R S ^R	3	75,0	1,9	
		4	100,0		

H ^R RES ^R	HRES rezistent	1	14,3	0,6
	H ^R RE ^R S ^R	1	14,3	0,6
	H ^R RES ^R	1	14,3	0,6
	H ^R RES	1	14,3	0,6
	HRES ^R	2	28,6	1,2
	HRES sensibil	1	14,3	0,6
		7	100,0	
H ^R RES	HRES sensibil	1	100,0	0,6
HR ^R ES	HRES sensibil	2	100,0	1,2
HRE ^R S ^R	HRES rezistent	1	100,0	0,6
HRE ^R S	HRES sensibil	3	100,0	1,9
HRES ^R	HRES rezistent	2	20,0	1,2
	HRE ^R S	1	10,0	0,6
	HRES ^R	5	50,0	3,0
	HRES sensibil	2	20,0	1,2
		10	100,0	
HRES sensibil	HRES rezistent	6	10,2	3,7
	H ^R R ^R ES ^R	2	3,4	1,2
	H ^R RES ^R	1	1,7	0,6
	HRE ^R S	1	1,7	0,6
	HRES ^R	1	1,7	0,6
	HRES sensibil	48	81,4	29,5
		59	100,0	

Notă: ^R – rezistent.

În cazul index cu rezistență la HES cazul secundar la cu rezistență la HRS un (0,6%) caz și în 3 (1,9%) cazuri spectrul de rezistență a coincis HES. Cazurile secundare a cazului index cu rezistență la HS au avut următoarea combinație de rezistență: câte un caz 0,6% HRES rezistent, HES, H, HRES sensibil și 2 (1,2%) cazuri cu rezistență la S și un caz spectrul a concordat cu caziul index rezistent HS (tab. 5.3).

În 6 cazuri scundare HRES sensibile, cazurile perechi index au fost în câte un caz rezistent H și ES, 2 (1,2 %) cazuri cu rezistență R și 3 (1,9%) cazuri, cazul index a avut următorul spectru de sensibilitate HRE^RS. În focarele cu cazul index cu rezistență la S 2 (1,9%) cazurile secundare au fost rezistențe la toate medicamentele antituberculoase de linia I HRES, 2 (1,9%) au fost sensibile la HRES, un caz (0,6%) cu rezistență E rezistent și 5 (3,0%) cazuri a corespuns spectrul de sensibilitate cu cazul index HRES^R. În cazurile index sensibile cazurile secundare perechi au fost rezistente la HRES în 6 (3,7%), în 2 (1,2%) cazuri rezistnte la HRS, în câte un caz (0,6%) HS, E și S (tab. 5.3).

Concordanța profilului de rezistență la medicamentele antituberculoase de linia II s-a studiat la 54 perechi index-secudar, formate din 32 cazuri index și 54 cazuri secundare de tuberculoză din focarul intradomiciliar. În 40,7% (22/54) de perechi index-secudar spectrul de sensibilitate la medicamentele antituberculoase de linia a II a corespuns. La analiza comparativă a cazului index în raport cu cazul secundar, după spectrul de sensibilitate la medicamentele de linia II fluorochinolone Ofx/Lfx, s-a determinat concordare în 70,4% (38/54) cazuri perechi cu diferență statistic semnificativă ($\chi^2= 1169,1$; $p<0,001$), dintre care 10,5% (4/38) cazuri au fost cu rezistență la fluorochinolone. În 5,5% (3/54) cazuri perechi, cazul index a fost sensibil la fluorochinolone iar cazul secundar rezistent.

Coresponderea spectrului de sensibilitate la medicamentele injectabile de linia II Am/Km/Cm a fost determinată în 68,5% (37/54) dintre cazurile perechi, cu predominarea cazurilor

perechi index-secundar sensibile la medicamentele injectabile de linia II Am/Km/Cm în 66,6% (36/54). Gradul de corespundere este cu diferență statistic semnificativă ($\chi^2= 1169,1$; $p<0,001$).

În rândul cazurilor index, cazuri cu rezistență la fluorochinolone/injectabile de linia II s-a determinat în 25,0% (8/32 caz index) și 18,5% (10/54) printre cazurile secundare. Caz index cu rezistență la fluorochinolone/injectabile de linia II fără caz secundar cu rezistență la fluorochinolone/injectabile de linia II în pereche, a fost diagnosticat în 7,4% (4/32) cazuri dintre care 75,0% (3/4) sunt cu rezistența la injectabile de linia II. Cazuri cu rezistență la fluorochinolone/injectabile de linia II printre cazurile secundare fără asociere cu caz index s-a determinat în 50,0% (5/10) cazuri, toate cu rezistență la fluorochinolone. Corespunderea profilului cu rezistență pentru fluorochinolone/injectabile de linia II la cazurile perechi index-secundar s-a determinat în 9,2% (5/54) cazuri, dintre care cu rezistență la injectabile de linia II a corespuns un caz (1,85%).

Spectrul de sensibilitate la Eto la cazurile perechi a corespuns în 55,5% (30/54) de cazuri, dintre care 53,3% (16/30) cazuri perechi cu rezistență la Eto. Caz index rezistent la Eto și cazul secundar sensibil, s-a remarcat în 20,3% (11/54) cazuri.

5.4. Caracteristica genotipurilor izolatelor de *M. tuberculosis* în focarul intradomiciliar de tuberculoză

Pentru a identifica spectrul genotipurilor izolatelor de *M. tuberculosis* asociate cu dezvoltarea tuberculozei în focarul intradomiciliar și cu profilul de rezistență la medicamentele antituberculoase s-a analizat un lot de 515 cazuri de tuberculoză, inclusiv 457 de cazuri index, diagnosticate pe parcursul anilor 2009-2016, 9 cazuri co-prevalente și 49 cazuri incidente dezvoltate în focarul intradomiciliar de tuberculoză până în anul 2023. Din 515 cazuri, predomină semnificativ bărbații, care au constituit 76,7% (395) [95%CI=73,0-80,4] cazuri, femeile 23,3% (120) [95%CI=19,6-27,0] cazuri ($p<0,05$). Vârsta medie a bărbaților $39,7\pm 13,7$, a femeilor $36,5\pm 16,0$ ani.

Diversitatea genotipului tulpinilor de *M. tuberculosis* s-a caracterizat prin predominarea genotipului familiei Beijing în 29,9% (154/515) de cazuri, iar familiile genotipului non-Beijing au alcătuit 361 de tulpini, reprezentând 70,1% (361/515), care au inclus genotipul Ural 22,7% (117/515) cazuri, genotipul din familia LAM în 12,0% (62/515) cazuri, genotipul H3 în 12,8% (66/515) cazuri, genotipul Haarlem în 3,9% (20/515) cazuri, genotipul T1 în 2,7% (14/515) cazuri, alte genotipuri 4,6% (24/515) cazuri și în 11,7% (58/515) cazuri genotipul nu este cunoscut. Alte genotipuri include câte 0,8% T2, T5-RUS1, H1 - 1%, T3 - 0,4%, LAM9 - 0,6%, câte 2% MANU2, X1, T4, LAM1 (fig. 5.4).

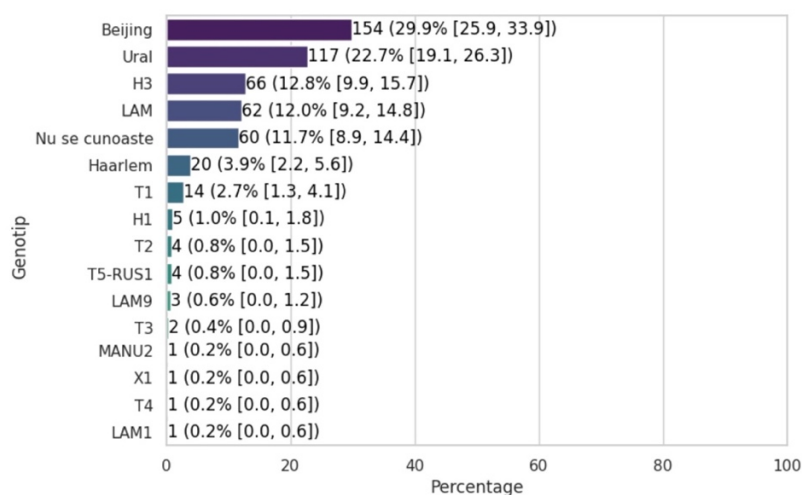


Fig. 5.4. Frecvența genotipurilor izolatelor de *M. tuberculosis*

Astfel, a predominat genotipul Beijing în 34,6% de cazuri, urmat de genotipul Ural 22,7% de cazuri.

Genotipul Beijing predomină la femei 33,3% (40/120) cazuri, genotipul Ural 16,7% (20/120) și LAM 11,7% (14/120). La bărbați genotipul Beijing a constituit 28,9% (114/395) cazuri după care urmează genotipul Ural 24,6% (97/395) și H3 14,2% (56/395) ($\chi^2=28,58$; $p<0,05$).

Analiza datelor după vârstă relatează asocierea vârstei tinere cu genotipul Beijing a *M. tuberculosis* $38,0\pm 13,4$ în comparație cu vârsta de $42,7\pm 13,1$ asociată cu genotipul Ural, vârsta de $40,1\pm 11,5$ a cazurilor infectate cu genotipul H3 și media vârstei $41,1\pm 11,1$ asociată cu genotipul LAM.

Limitele de vârstă pentru genotipul Beijing este de 1-71 de ani, pentru genotipul Ural este 9,0-79,0 ani, genotipul H3 20,1-64,7 ani, LAM 12,0-73,0. Limita minimă a vârstei, 1 an și 9,0 ani este asociată cu genotipurile familiei H3 și Beijing care sunt cele mai răspândite printre cazurile index, care a dezvoltat cazuri de tuberculoză în focarele intradomiciliare.

La analiza asocierii genotipurilor izolatelor de *M. tuberculosis* cu istoricul tratamentului antituberculos anterior s-a determinat, că genotipul Beijing este asociat semnificativ statistic ($p<0,001$) ($\chi^2=79,55$; $p<0,001$) cu eșec therapeutic 40,0% cazuri, cu recidivă a tratamentului în 29,4%, și 29,6% în rândul cazului nou de tratament. Genotipul Ural se regăsește cu pondere înaltă la cazurile cu retratamente 47,1% cazuri, 24,5% este asociat cu recidiva tuberculozei, cu eșec therapeutic în 18,2% cazuri. Genotipul H3 este asociat cu eșec al tratamentului în 25,0% cazuri, 16,0% cazuri cu retratement și 10,0% cu recidiva. Genotipul LAM este asociat cu caz nou în 14,0% cazuri, 11,8% cu recidivă a tuberculozei, 7,8% cu cazurile cu retratement al tuberculozei.

Genotipul Beijing este asociat, statistic semnificativ ($\chi^2=195,93$; $p<0,001$), cu rezistență la Rifampicină în 37,2% [95%CI=31,3-43,3], cazuri, urmează genotipul Ural cu 27,2% [95%CI=21,9-33,0], apoi genotipul H3 cu 21,5% [95%CI=16,6-26,9], cazuri cu rezistență la Rifampicină.

Cu eșec al rezultatului tratamentului tuberculozei genotipul Beijing se asociază în 49,2% [95%CI=36,6-61,9], în 29,7% [95%CI=18,9-42,4] cu deces prin tuberculoză, în 24,7% [95%CI=16,0-35,3] este asociat cu rezultat al tratamentului *vindecat*. Genotipul Ural rezultă tratamentul cu decese prin tuberculoză în 42,2% [95%CI=29,9-55,2], și deces din alte motive în 58,3% [95%CI=27,7-84,8] cazuri, în 18,4% [95%CI=13,4-24,4], vindecat și 17,6% [95%CI=10,2-27,4], tratament încheiat. Frecvențele sunt statistic semnificative ($\chi^2=161,04$; $p<0,001$) în raport cu alte genotipuri identificate.

În scopul identificării spectrului genotipurilor izolatelor de *M. tuberculosis* asociate cu dezvoltarea tuberculozei în focarul intradomiciliar 457 de focare, identificate în perioada 2009-2016, au fost studiate în anul 2023.

În perioada 2009-2023, în 36/6,9% de focare intradomiciliare au dezvoltat tuberculoză 58 de contacti intradomiciliari, dintre care 35/3,3% bărbați și 23/39,7% femei, inclusive 20/34,5% copii incadrați în limita de vârstă 0-15 ani. S-au înregistrat 9/1,6% cazuri co-prevalente și 49/9,5% cazuri incidente, ponderea în structura totală de cazuri (fig. 5.5).

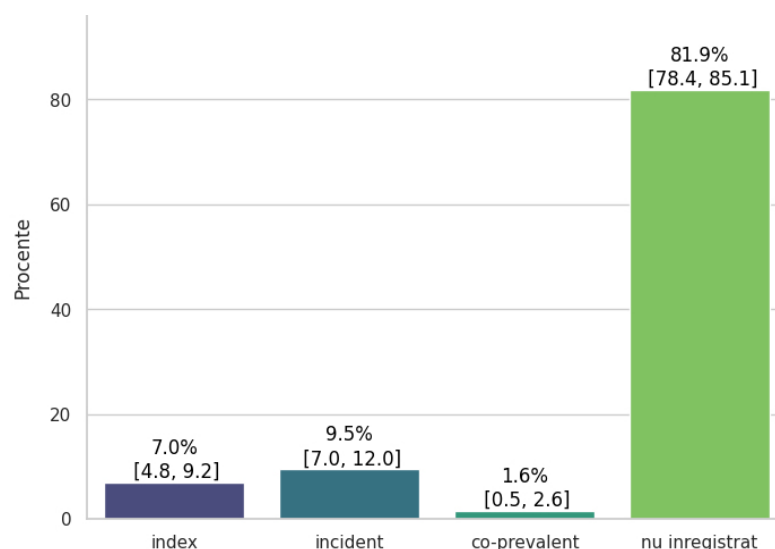


Fig. 5.5. Cazuri incidente și co-prevalente dezvoltate în focarul intradomiciliar de tuberculoză

Cele mai multe cazuri de tuberculoză dezvoltate în focarele intradomiciliare sunt din tulpinile de *M. tuberculosis* din familia H3, care a dezvoltat cazuri co-prevalente/incidente de tuberculoză în 12/33,3% [95%CI=18,6-51,0] focare cu 3/33,4% cazuri co-prevalente și 19/38,7% cazuri incidente de tuberculoză, familia Beijing a dezvoltat în 9/25,0% focare intradomiciliare 2/22,2% cazuri co-prevalente și 10/20,4% cazuri incidente de tuberculoză. Genotipul Ural a dezvoltat în 7/19,4% focare 1/11,1% cazuri co-prevalente de tuberculoză și 13/26,6% cazuri incidente de tuberculoză. Genotipul LAM a dezvoltat în 5/13,9% focare 1/11,1% cazuri co-prevalente de tuberculoză și 5/10,3% cazuri incidente de tuberculoză. Genotipul T1, LAM9 și unul necunoscut a dezvoltat tuberculoză în câte un focar 1/2,8% cu 2/22,2 cazuri co-prevalente și câte un caz incident. Cazurile de tuberculoză dezvoltată în focarul intradomiciliar în raport cu genotipul *M. tuberculosis* sunt relatate în tabelul 5.4.

Tabelul 5.4. Cazuri de tuberculoză dezvoltată în focarul intradomiciliar

Genotip/Tip caz	Index (abs/%)	Co-prevalent (abs/%)	Incident (abs/%)
Beijing	9/25,0	2/22,2	10/20,4
Ural	7/19,4	1/11,1	13/26,6
H3	12/33,3	3/33,4	19/38,7
LAM	5/13,9	1/11,1	5/10,3
T1	1/2,8		1/2,0
LAM 9	1/2,8		1/2,0
Necunoscut	1/2,8	2/22,2	
Total	36/100,0	9/100,0	49/100,0

În funcție de tipul de înregistrare a cazului de tuberculoză a cazurilor index, în focarele cărora s-au dezvoltat cazuri secundare de tuberculoză, genotipurile Beijing și LAM a *M. tuberculosis* au fost asociate cu caz nou în câte 5 cazuri 50,0% și 100,0% respectiv. Genotipul H3 cu 7/58,4% cazuri și Ural cu 4/57,1% cazuri. Un caz nou a fost asociat cu cazul index cu genotipul LAM9. Cazul de recidivă a tuberculozei s-a dezvoltat în focarul intradomiciliar cu genotipul Beijing și H3 a *M. tuberculosis* în câte 2 cazuri 20,0% și 16,6%, respectiv. Eșec al tratamentului a predominat în genotipul Beijing a *M. tuberculosis* în 30,0%. Genotipul LAM a fost asociat numai

cu caz nou de tuberculoză. Retratament după ce a fost pierdut din supraveghere a fost asociat cu genotipul Ural a *M. tuberculosis* în 14,4% cazuri (tab.5.5).

Tabelul 5.5. Tipul de înregistrare a cazului de tuberculoză în raport cu genotipul *M. tuberculosis* la cazurile index

Genotip/Tip pacient	Index (abs/%)	Caz nou (abs/%)	Recidivă (abs/%)	Retratament după ce a fost pierdut din supraveghere (abs/%)	Eșec (abs/%)
Beijing	9/25,0	5/50,0	2/20,0		2/30,0
Ural	7/19,4	4/57,1		1/14,4	2/28,5
H3	12/33,3	7/58,4	2/16,6		3/25,0
LAM	5/13,9	5/100,0			
T1	1/2,8		1/100,0		
LAM 9	1/2,8	1/100,0			
Necunoscut	1/2,8				1/100,0
Total	36/100,0	22/61,1	5/13,9	1/2,8	8/22,2

Astfel, cazuri de recidivă și eșec al tratamentului a fost asociat cu genotipurile Beijing și H3 a *M. tuberculosis*, iar genotipul LAM cu caz nou de tuberculoză.

S-au studiat profilurile de sensibilitate pentru medicamentele de linia I ((H) izoniazidă, (R) rifampină, (E) etambutol, (S) streptomycină) la 36 de cazuri index de tuberculoză care au dezvoltat cazuri co-prevalente și incidente de tuberculoză în focarul intradomiciliar. În rezultat s-a determinat la genotipul Beijing în 77,8% (7/9) de cazuri tulpini cu rezistență la R, dintre care în 85,7% (6/7) cu rezistență la toate preparatele antituberculoase de linia 1 și un caz (11,1%) sensibil la toate preparatele de linia I. Tulpina de *M. tuberculosis* cu genotipul Ural în 37,7% (4/7) cu rezistența la R și în 28,5% (2/7) cu rezistență la HRES. Genotipul H3 a *M. tuberculosis* în 58,3% (7/12) cazuri este cu rezistența la R, 4/33,3% cu rezistență totală HRES și 2/16,6% cazuri sensibile la HRES. Genotipul LAM 80% (4/5) cazuri a fost sensibil la toate preparatele antituberculoase de linia 1 și un caz 20,0% rezistent la HRES. Genotipul LAM9 rezistent la toate preparatele 1/100,0% cazuri, T1 sensibil la R și genotipul necunoscut sensibil 1/100,0% la HRES.

Astfel, printre cazurile index cu genotipul Beijing a *M. tuberculosis* au predominat cazuri cu rezistență la R în 77,8% de cazuri, dintre care în 85,7% cu rezistență la toate preparatele antituberculoase de linia I. Cele mai multe, 80% cazuri sensibile HRES s-a remarcat la genotipul din familia LAM a *M. tuberculosis*.

Concordanța profilului de rezistență la medicamentele antituberculoase de linia I (HRES) la cazurile co-prevalente s-a studiat la 28 cazuri-perechi, dintre care 7 cazuri-perechi formate din cazul index și cazul co-prevalent, și 21 cazuri-perechi formate din caz index și caz incident. În 57,1% (4/7) de cazuri perechi a concordat sensibilitatea cazului co-prevalent cu cazul index după sensibilitatea la R și 3/7 (42,8%) a concordat sensibilitatea la toate preparatele de linia 1. Un caz cu genotipul Beijing rezistent la toate preparatele de linia 1, cazul co-prevalent a fost sensibil la HRES. Din 21 perechi caz incident-caz index în 90,5% (19/21) a concordat după sensibilitatea la R cu cazul index de tuberculoză, dintre care 10/21 (47,6%) R sensibil asociat cu genotipurile LAM și H3 câte 3/10 (30%) cazuri, genotipul Beijing 2/10 (5,9%) cazuri, Ural și T1 câte 1 caz (10%). Din 11/21 (52,4%) cazuri-perechi caz incident-caz index, concordanța R rezistent a genotipului H3 s-a determinat în 45,5% (5/11) cazuri-perechi, a genotipului Beijing și Ural în câte 27,3% (3/11) cazuri-perechi. În 17/21 (80,9%) cazuri-perechi spectrul de sensibilitate a cazului incident a coincis cu spectrul cazului index la toate 4 preparate antituberculoase de linia 1.

Concordanță joasă (42,8%) a profilului de rezistență la toate medicamentele antituberculoase de linia I în rândul cazurilor-perechi index-co-prevalente sugerează predominarea sursei extradomiciliare de infectare în rândul cazurilor co-prevalente de tuberculoză. Concordanță înaltă (80,9%) a profilului de rezistență la toate medicamentele antituberculoase de linia I a cazului pereche index-incident denotă sursă intradomiciliară de infectare în rândul cazurilor incidente.

Astfel, studiul relatează următoarele: cazurile incidente din structura cazurilor secundare sunt asociate cu infectare intradomiciliară iar în rândul cazurilor co-prevalente domină sursa extradomiciliară de infectare.

Concluzionăm, că genotipul familiei H3 și Beijing au fost genotipurile cele mai răspândite printre cazurile index care a dezvoltat cazuri de tuberculoză în focarele intradomiciliare. Concordanța profilului de rezistență la medicamentele antituberculoase de linia I (HRES) în rândul cazurilor perechi index-co-prevalent s-a remarcat în 42,8% și în 80,9% cazuri perechi index-incident. A existat mai puțină asociere între genotipurile familiei Beijing și rezistența la medicamente la cazurile dezvoltate în focar.

CONCLUZII GENERALE

1. Structura focarului intradomiciliar de tuberculoză este prezentată de un număr mediu de 4,6 contacti, cu maxim de 4 cazuri secundare de tuberculoză și în 76,4% focare cu câte un caz secundar. Majoritatea focarelor se caracterizează prin predominarea cazurilor noi de tuberculoză, vârstei tinere, genul masculin, populație adultă, cu cea mai înaltă sursă de infecție fiind rudele de gradul I (părinții și copiii). Contactele din focarele intradomiciliare de tuberculoză ale cazurilor index prezintă risc înalt de a dezvolta tuberculoza în primii doi ani după notificarea cazului index, cu predominare în primul an.
2. Tabagismul, abuzul de alcool, migrația și genul masculin sunt factori asociați dezvoltării tuberculozei în focarele intradomiciliare de tuberculoză.
3. Pondere înaltă a tuberculozei pulmonare infiltrative și o rată înaltă a formelor distructive s-a remarcat în toate cazurile de tuberculoză, cu prevalență la cazurile index urmate de cazurile incidente și co-prevalente. Cazurile de recidivă, eșec și pierduți din supraveghere reprezintă o cotă înaltă (43,2%) în rândul cazurilor index, care formează lanțul de transmitere a infecției.
4. Rezultatele examenului microscopic și a culturii pentru identificarea *M. tuberculosis* confirmă infecțiozitate înaltă a cazului index de tuberculoză, inclusiv și printre cazurile cu gradație negativă prin microscopie.
5. Concordanța înaltă a profilului de rezistență la medicamentele antituberculoase de linia I în 63,2% de cazuri perechi index-secundar, și în 40,7% pentru medicamentele antituberculoase de linia II, oferă dovezi semnificative pentru elaborarea regimurilor de tratare a unui contact intradomiciliar cu TB, adaptate la rezultatele testului de sensibilitate ale cazului index, până la obținerea rezultatelor testului sensibilitate la medicamente, de asemenea și utilizării profilului de rezistență al cazului index TB-DR pentru a selecta un regim de tratament preventiv a infecției tuberculoase pentru contactele intradomiciliare.
6. Cazurile incidente sunt asociate cu infectare intradomiciliară, iar cazurilor co-prevalente cu sursa extradomiciliară de infectare. Genotipul familiei H3 și Beijing a fost genotipurile cele mai răspândite în rândul cazurilor index care a dezvoltat cazuri de tuberculoză în focarele intradomiciliare. Genul feminin și vârsta tânără sunt factori predispozanți pentru infecția cu tulpina genotipului Beijing. Cazuri de recidivă și eșec al tratamentului a fost asociat cu genotipurile Beijing și H3 a *M. tuberculosis*, iar genotipul LAM asociat cu caz nou de tuberculoză.

7. Rezultatele obținute au contribuit la îmbunătățirea managementului focarului intradomiciliar de tuberculoză prin eficientizarea activităților de screening sistematic și diagnosticarea precoce a cazurilor de tuberculoză din rândul contactilor intradomiciliari, confirmând, astfel, ipoteza de cercetare.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Fortificarea managementului focarului de tuberculoză prin intensificarea supravegherii active al contactilor și management eficient al cazurilor de tuberculoză diagnosticate, inclusiv negative prin microscopie și determinarea genotipului izolatelor de *M. tuberculosis*.
2. Profilul de sensibilitate pentru medicamentele antituberculoase de linia I și II, poate fi luat în considerație în elaborarea strategiei de tratament a contactului intradomiciliar de TB până la obținerea rezultatelor testului de sensibilitate la medicamente prin utilizarea unui regim de tratament antituberculos adaptat la rezultatele testului ale cazului index, de asemenea și a utilizării profilului de rezistență al cazului index TB-DR pentru a întocmi un regim de tratament preventiv a infecției tuberculoase pentru contactele intradomiciliare.
3. În vederea eficientizării măsurilor de profilaxie în focarele intradomiciliare se recomandă de a lua în considerație rezistența medicamentoasă și a cazului co-prevalent și incident.
4. Perfectarea Sistemului Informațional de Monitorizare și Evaluare a Tuberculozei prin suplینirea formei 089-1/e pnc. 9e *Sursa probabilă de contagiere* cu pnc 7 (inclusiunea datelor sursei probabile de contagiere) care va contribui la supravegherea eficientă a focarului intradomiciliar de tuberculoză.

BIBLIOGRAFIE

1. Global Tuberculosis Report 2022. *WHO*. 2022, 68 p.
2. DU, Y., HE, Y., ZHANG, H., SHEN, F., GUAN, L., XIN, H., HE, Y., CAO, X., FENG, B., QUAN Z, LIU J, GAO L. Declining incidence rate of tuberculosis among close contacts in five years post-exposure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2023. Jun 3;23(1):373.
3. REICHLER, MR., KHAN, A., STERLING, TR., ZHAO, H., MORAN, J., MCAULEY, J., BESSLER, P., MANGURA, B. Tuberculosis Epidemiologic Studies Consortium Task Order 2 Team. Risk and Timing of Tuberculosis Among Close Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis. *J Infect Dis*. 2018. Aug 14;218(6):1000-1008.
4. AHMED, N., HASNAIN, S. Molecular epidemiology of tuberculosis in India: Moving forward with a systems biology approach. *Tuberculosis* 2011, 91 (5): 407–3.
5. World Health Organization, WHO Report 2010. Global Tuberculosis Control. Geneva, Switzerland, 2010, 204 p.
6. MBUYA, AW., MBOYA, IB., SEMVUA, HH., MAMUYA, SH., MSUYA, SE. Prevalence and factors associated with tuberculosis among the mining communities in Mererani, Tanzania. *PLoS One*. 2023 Mar 15;18(3):e0280396.
7. GUWATUDDE, D., M., NAKAKEETO, E., C., JONES-LOPEZ. et all. Tuberculosis in Household Contacts of Infectious Cases in Kampala, Uganda. *Am J Epidemiol*. 2003. 158: 887–898.
8. LI, Y., DE MACEDO COUTO, R., PELISSARI, DM., COSTA ALVES, L., BARTHOLOMAY, P., MACIEL, EL., SANCHEZ, M., CASTRO, MC., COHEN, T., MENZIES, NA. Excess tuberculosis cases and deaths following an economic recession in Brazil: an analysis of nationally representative disease registry data. *Lancet Glob Health*. 2022 Oct;10(10):e1463-e1472.
9. BLOWER, SM., MCLEAN, AR., PORCO, TC. et al. The intrinsic transmission dynamics of tuberculosis epidemics. *Nat Med*. 1995, 1: 815–21.

10. MARTINEZ, L., CORDS, O., HORSBURGH, CR., ANDREWS, JR. Pediatric TB Contact Studies Consortium. The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis. *Lancet*. 2020 Mar 21. 395(10228):973-984.
11. SEID, G., ALEMU, A., DAGNE, B., SINSHAW, W., GUMI, B. Tuberculosis in household contacts of tuberculosis patients in sub-Saharan African countries: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2022. Nov 12. 29:100337.
12. WOOD, R., RACOW, K., BEKKER, L-G., MORROW, C., MIDDELKOOP, K. et al. Indoor Social Networks in a South African Township: Potential Contribution of Location to Tuberculosis Transmission. *PLoS ONE*. 2012. 7(6): e39246.
13. WHALEN, CC, ZALWANGO S, CHIUNDA A, MALONE L, EISENACH K, JOLOBA M, BOOM WH, MUGERWA R. Secondary attack rate of tuberculosis in urban households in Kampala, Uganda. *PLoS One*. 2011 Feb 14;6(2):e16137.
14. SIA, IG., ORILLAZA, RB., ST SAUVER, JL., QUELAPIO, ID., LAHR, BD., ALCÁÑESES, RS., WILSON, WR., COCKERILL, FR., BALANE, GI., MANGUBAT, NV., WENGENACK, NL., TUPASI, TE. Tuberculosis attributed to household contacts in the Philippines. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010. Jan;14(1):122-5.
15. TORNEE, S., KAEWKUNGWAL, J., FUNGLADDA, W. et al. Factors associated with the household contact screening adherence of tuberculosis patients. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 2005. vol. 36, no. 2, pp. 331–340.
16. BEYANGA, M., KIDENYA, BR., GERWING-ADIMA, L., OCHODO, E, MSHANA, SE., KASANG, C. Investigation of household contacts of pulmonary tuberculosis patients increases case detection in Mwanza City, Tanzania. *BMC Infect Dis*. 2018. Mar 6;18(1):110.
17. GRZYBOWSKI, S., BARNETT, GD., STYBLO, K. Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. *Bull Int Union Tuberc*. 1975. 50(1): 90-106.
18. MARKS, SM., TAYLOR, Z., QUALLS, NL. et al. Outcomes of contact investigations of infectious tuberculosis patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000. 162: 2033–2038.
19. IAVORSCHI, C. Optimizarea măsurilor antiepidemice în focarele de tuberculoză. Chişinău, 2009, 60 p.
20. SIA, IG., BUCKWALTER, SP., DOERR, KA., LUGOS, S., KRAMER, R., ORILLAZA-CHI, R., QUELAPIO, MI., TUPASI, TE., WENGENACK, NL. Genotypic characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from household contacts of tuberculosis patients in the Philippines. *BMC Infect Dis*. 2013. Dec 5. 13:571.
21. SHAIK, J., PILLAY, M., MOODLEY, J., JEENA, P. Predominance of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing strain amongst children from a high tuberculosis burden township in South Africa. *Tuberculosis (Edinb)*. 2022. Sep;136:102250.
22. SINGH, J., SANKAR, M.M., KUMAR, S, GOPINATH, K., SINGH, N., MANI, K., SINGH, S. Incidence and prevalence of tuberculosis among household contacts of pulmonary tuberculosis patients in a peri-urban population of South Delhi, India. *PLoS One*. 2013. Jul. 26;8(7):e69730.
23. CHIANG, SS., BROOKS, MB., JENKINS, HE., RUBENSTEIN, D., SEDDON, JA., VAN DE WATER, BJ., LINDEBORG, MM., BECERRA, MC., YUEN, CM. Concordance of Drug-resistance Profiles Between Persons With Drug-resistant Tuberculosis and Their Household Contacts: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2021 Jul 15;73(2):250-263.
24. PARR, JB., MITNICK, CD., ATWOOD, SS., CHALCO, K., BAYONA, J., BECERRA, MC. Concordance of resistance profiles in households of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2014. Feb. 58(3):392-5.
25. MONDE, N., MUNYEME, M., CHONGWE, G., WENSMAN, JJ., ZULU, M., SIZIYA, S., TEMBO, R., SIAME, KK., SHAMBABA, O., MALAMA, S. First and Second-Line Anti-Tuberculosis Drug-Resistance Patterns in Pulmonary Tuberculosis Patients in Zambia. *Antibiotics (Basel)*. 2023 Jan 12;12(1):166.

26. SULIS, G., PAI, M. Isoniazid-resistant tuberculosis: A problem we can no longer ignore. *PLoS Med.* 2020, 17, e1003023.
27. TUDOR, E., PERLUG (BODRUG), N., VARZARI, A., CORLOTEANU, A., AXENTII, E., VLADEI, I. Tuberculoza la contactii intradomiciliari. *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale*, 2016, nr. 1(50), pp. 280-287. ISSN 1857-0011.
28. SAUNDERS, MJ., TOVAR, MA., COLLIER, D., BALDWIN, MR., MONTOYA, R., VALENCIA, TR., GILMAN, RH., EVANS, CA. Active and passive case-finding in tuberculosis-affected households in Peru: a 10-year prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2019 May;19(5):519-528.
29. Sistemul Informațional de Monitorizare și Evaluare a Tuberculozei (SIME TB). <https://simetb.ifp.md>.
30. Protocol clinic național „Tuberculoza la copil”, Chişinău, 2020, 180 p.
31. Protocol clinic național „Tuberculoza la adult”, Chişinău, 2020, 152 p.
32. Recommendations for Investigating Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis in Low- and Middle-Income Countries. Geneva: World Health Organization; 2012, 65 p.
33. CHHENG, P., NSERKEO, M., MALONE, LL., OKWARE, B., ZALWANGO, S., JOLOBA, M., BOOM, WH., MUPERE, E., STEIN, CM. Tuberculosis case finding in first-degree relative contacts not living with index tuberculosis cases in Kampala, Uganda. *Clin Epidemiol.* 2015. Oct 13. 7:411-9.
34. CRUDU, V., ROMANCECO, E. Diagnosticul microbiologic al tuberculozei. *Ghid.* 2012, 248 p.

LISTA LUCRĂRILOR ŞTIINŢIFICE LA TEMA TEZEI

LUCRĂRI ŞTIINŢIFICE

1. Articole din reviste ştiinţifice editate în străinătate

1. ЯВОРСКИЙ, К. М.; АЛЕКСАНДРУ, С. М.; ВИЛЬК, В. В.; ТУДОР, Е. М.; ДОНИКА, А. Ф.; БОЛЮТНИКОВА, В. А.; МОСКОВЧУК, А. Ф.; БРУМАРУ, А. Г.; **КОРЛОТЯНУ А. А.** Современные возможности и приоритетные задачи по противодействию распространения туберкулеза в Республике Молдова. В: *Вестник ЦНИИТ, CTRI Bulletin*, 4. 2019, Москва, с. 70-74.

2. Articole în reviste din Registrul Național al revistelor de profil

- categoria B

1. **CORLOTEANU, A.**, SOLTAN, V. Particularitățile cazurilor secundare de TB provenite din focarele de tuberculoză. In: *Revista de Ştiinţă, Inovare, Cultură și Artă „Akademos”*, 2014, nr. 4(35), pp. 121-124. ISSN 1857-0461.
2. TUDOR, E., PERLUG (BODRUG), N., VARZARI, A., **CORLOTEANU, A.**, AXENTII, E., VLADEI, I. Tuberculoza la contactii intradomiciliari. In: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale*, 2016, nr. 1(50), pp. 280-287. ISSN 1857-0011.
3. IAVORSCHI, C., ALEXANDRU, S., BOLOTNICOVA, V., MOSCOVICIUC, A., BRUMARU, A., **CORLOTEANU, A.** Povara globală a tuberculozei în Republica Moldova și rolul medicinei de familie în sistemul național de ajutor antituberculos. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, 2018, nr. 2-2(75-76), pp. 40-41.
4. VILC, V., ALEXANDRU, S., CRUDU, V., **CORLOTEANU, A.**, IAVORSCHI, C., SAIN, D., BIVOL, S., SEICAȘ, R., PETRICA, V. Răspunsul la epidemia de tuberculoză în Republica Moldova. In: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale*, 2019, nr. 3(63), pp. 28-35. ISSN 1857-0011.
5. **CORLOTEANU, A.** Aspecte medico-sociale ale dezvoltării tuberculozei. In: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale*, 2019, nr. 3(63), p. 224-230.
6. IAVORSCHI, C., KULCIŢCHI, S., CODREANU, A., TUDOR, E., BOLOTNICOVA, V., BRUMARU, A., **CORLOTEANU, A.** Monitorizarea și evaluarea actuală al bacilarității în tuberculoza aparatului respirator la copii pe fundalul tehnologiilor noi de detecție a

micobacteriilor și schemelor de tratament. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2022, nr. 3(74), pp. 105-109. ISSN 1857-0011.

7. **CORLOTEANU, A.** Profilul de rezistență a *M. Tuberculosis* la cazurile secundare de tuberculoză în raport cu cazul index. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2023, 3(77):78-84. ISSN 1857-0011.

3. Materiale/teze la forurile științifice

3.1. conferințe internaționale (peste hotare)

1. YAVORSKIY, K., ALEXANDRU, S., BOLOTNICOVA, V., TUDOR, E., BRUMARU, A., MOSKOVCHUK, A., NALIVAICO, N., **KORLOTYANU, A.** Epidemiology of tuberculosis and consolidation of efforts on different levels of healthcare in order to control this disease in the Republic of Moldova. In: *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, nr. 6(96), pp. 70-71. ISSN 2075-1230. SCOPUS.
2. ЯВОРСКИЙ, К., АЛЕКСАНДРУ, С., БОЛОТНИКОВА, В., ШИНКАРЕНКО, И., МОСКОВЧУК, А., НАЛИВАЙКО, Н., ДОНИКА, А., **КОРЛОТЯНУ, А.** Проблема легочных заболеваний и современная модель фтизиопульмонологической помощи, ориентированная на нужды людей в Республике Молдова. В: *Национальный конгресс по болезням органов дыхания*, Ed. 28, 16-19 octombrie 2018, Москва. Москва: ДизайнПресс, 2018, Ediția 28, R, p. 100.
3. ЯВОРСКИЙ, К. М., АЛЕКСАНДРУ, С. М., ВИЛЬК, В. В., БОЛОТНИКОВА, В. А., МОСКОВЧУК, А. Ф., **КОРЛОТЯНУ, А. А.**, БРУМАРУ, А. Г., КУЛЬЧИЦКАЯ, С. С., Междисциплинарный подход и новые возможности организации профилактических осмотров на туберкулез и другие болезни легких, ориентированные на нужды людей в Республике Молдова. В: *Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике туберкулеза. Сборник трудов Научно-Практической Конференции, Баку 06-07 ноября 2018 года*. Баку, с. 137-138.
4. TUDOR E., IAVORSCHI C., BRUMARU A., BOLOTNICOVA V., RÎVNEAC L., **CORLOTEANU A.**, MOSCOVICIUC A. Epidemiological and medico-social aspects of tuberculosis recurrence in the Republic of Moldova. In: *Fourth International Academic Conference*. Ulaanbaatar, Mongolia, December 8-9, 2021, nr. 5, p. 47.
5. **CORLOTEANU A.** Evaluation of the spectrum of resistance of *M. tuberculosis* in secondary cases of tuberculosis. In: *Fifth international scientific conference. "Seeking ways to eliminate tuberculosis in Asia"*. Ulaanbaatar, Mongolia, Sep., 15-16, 2022, p. 14-15.

3.2. conferințe naționale

1. YAVORSKIY, K., MOSKOVCHUK, A., BOLOTNICOVA, V., **KORLOTYANU, A.**, BRUMARU, A., ȘINCARENCO, I. Structure and epidemiological features of pulmonary infiltrates in the Republic of Moldova. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, 2019, nr. 4(82), p. 383. ISSN 1729-8687.

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICO-METODICE ȘI DIDACTICE

1. Ghiduri metodice/metodologice

GHID. Organizarea și desfășurarea screening-ului sistematic și a tratamentului preventiv al tuberculozei (co-autor). Chișinău, 2023. 74 p.

ADNOTARE

Corloteanu Andrei „Aspecte medico-sociale și microbiologice ale focarului de tuberculoză”, teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2024.

Structura tezei: introducere, 5 capitole, concluzii și recomandări practice, bibliografie din 210 surse, 34 tabele, 13 figuri, 7 anexe, 143 pagini. Rezultatele cercetării sunt publicate în 15 lucrări științifice. Domeniul de cercetare: 321.07 - Ftiziopneumologie.

Cuvinte cheie: Tuberculoză, focar intradomiciliar, caz index, caz co-prevalent, caz incident.

Scopul cercetării. Studiarea particularităților medico-sociale și microbiologice ale focarului intradomiciliar de tuberculoză în vederea îmbunătățirii managementului acestuia.

Obiectivele cercetării. Analiza structurii focarelor intradomiciliare cu cazuri secundare de TB. Identificarea particularităților de evoluție, formă și durata dezvoltării tuberculozei, caz secundar din focarele intradomiciliare de tuberculoză. Studiarea factorilor medico-sociali de dezvoltare a tuberculozei în focarele intradomiciliare. Studiarea spectrului de rezistență a *M. tuberculosis* la cazurile secundare de tuberculoză în raport cu cazul index din focarele intradomiciliare. Studiarea aspectelor molecular-genetice a *M. tuberculosis* la cazul index din focarele intradomiciliare de tuberculoză. Identificarea factorilor prognostici pentru dezvoltarea tuberculozei în focarele intradomiciliare.

Noutatea științifică și originalitatea rezultatelor obținute. Studiul realizat este prima cercetare în Republica Moldova a structurii focarelor intradomiciliare de tuberculoză cu caracterizarea particularităților acestora.

Rezultatele obținute care contribuie la soluționarea problemei științifice importante constau în identificarea științifică a particularităților medico-sociale, a spectrului de rezistență a *M. tuberculosis* și a genotipului, de evoluție, formă și durata dezvoltării cazurilor secundare de tuberculoză din focarul intradomiciliar de tuberculoză.

Importanța teoretică a lucrării. Rezultatele cercetării au permis argumentarea teoretică cu privire la particularitățile cazurilor secundare de tuberculoză dezvoltate în focarul intradomiciliar. Au stat la baza optimizării screening-ului sistematic al persoanelor contacte din focarele de tuberculoză și celor din grupele cu risc sporit de a dezvolta tuberculoza. Cunoașterea genotipului izolatelor de *M. tuberculosis* va contribui la un management eficient al focarului intradomiciliar de tuberculoză.

Valoarea aplicativă a lucrării. Elucidarea particularităților cazurilor secundare intradomiciliare de tuberculoză facilitează tranșant eficientizarea activităților de screening sistematic și diagnosticarea precoce a cazurilor de tuberculoză printre contactii intradomiciliari ale cazurilor index. Cunoașterea sursei probabile de contagiare va contribui la întocmirea regimului de tratament preventiv al infecției tuberculoase, la elaborarea strategiei de tratament în cazurile negative, până la testarea bacteriologică și la supravegherea eficientă a focarului intradomiciliar. Supravegherea persoanelor contacte din focarele intradomiciliare de tuberculoză și din grupele cu risc sporit de a dezvolta tuberculoza va contribui la menținerea sănătății persoanelor și va reduce probabilitatea de transmitere a tuberculozei în comunitate, astfel ameliorând situația epidemiologică a tuberculozei în țară.

Implementarea rezultatelor cercetării. Rezultatele studiului sunt implementate în practica de activitate a ftiziopneumologilor, medicilor de familie din teritorii, secțiilor clinice ale Institutului de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” și în activitatea didactică de pregătire a cadrelor Medicină de Familie, Disciplina de Pneumologie și Alergologie, Departamentul Medicină internă al IP USMF „Nicolae Testemițanu”.

АННОТАЦИЯ

диссертации соискателя Корлотяну Андрей
„Медико-социальные и микробиологические аспекты очага туберкулеза”,
диссертация на соискание научной степени доктора медицины, Кишинев, 2024.

Структура диссертации: введение, 5 глав, выводы и практические рекомендации, библиография из 210 источников, 34 таблиц, 13 рисунков, 7 приложений, 143 страниц. Результаты исследований опубликованы в 15 научных публикациях. Область научной деятельности: 321.07 – Фтизиопульмонология.

Ключевые слова: Туберкулёз, очаг, индексный случай, ко-превалентный случай, инцидентный случай.

Цель исследования. Изучение медико-социальных и микробиологических особенностей домашнего очага туберкулеза с целью совершенствования его менеджмента.

Задачи. Анализ структуры домашних очагов вторичных случаев туберкулеза. Выявление особенностей течения, формы и продолжительности развития туберкулеза, вторичного случая домашнего очага туберкулеза. Изучение медико-социальных факторов развития туберкулеза при домашних очагах. Изучение спектра резистентности микобактерий туберкулеза при вторичных случаях туберкулеза по отношению к индексному случаю в домашних очагах. Изучение молекулярно-генетических аспектов микобактерий туберкулеза в индексном случае домашнего очага туберкулеза. Выявление прогностических факторов развития туберкулеза при домашних очагах.

Научная новизна и оригинальность. Проведенное исследование является первым в Республике Молдова исследованием структуры домашних очагов туберкулеза с характеристикой их особенностей.

Полученные результаты, способствующие решению важной научной задачи, заключаются в научном выявлении медико-социальных особенностей, спектра резистентности и генотипа микобактерии туберкулеза, течения, формы и длительности развития вторичных случаев туберкулеза в домашних очагах туберкулеза.

Теоретическая значимость. Результаты исследования позволили теоретически обосновать особенности развития вторичных случаев туберкулеза при домашних очагах туберкулеза. Они явились основой оптимизации систематического скрининга контактных лиц из очагов туберкулеза, а также лиц из групп повышенного риска развития туберкулеза. Знание генотипа изолятов *M.tuberculosis* будет способствовать эффективному ведению домашних очагов туберкулеза.

Практическое применение. Выяснение особенностей вторичных случаев туберкулеза из домашних очагов позволяет повысить эффективность систематических скрининговых мероприятий и раннюю диагностику случаев туберкулеза среди домашних контактов индексных больных. Знание вероятного источника заражения будет способствовать составлению схемы профилактического лечения туберкулезной инфекции, разработке тактики лечения в случае отрицательных результатов до бактериологического исследования и эффективному надзору за домашними очагами. Наблюдение за контактами из домашних очагов туберкулеза и из групп повышенного риска развития туберкулеза будет способствовать сохранению здоровья и снизит вероятность передачи туберкулеза в обществе, что улучшит эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в стране.

Внедрение результатов исследований. Результаты исследования внедрены в практику деятельности фтизиопульмологов, семейных врачей, клинических отделений Института фтизиопульмонологии «Кирилл Драганюка» и в дидактическую деятельность по подготовке кадров семейной медицины, дисциплины Пневмологии и Аллергология, кафедра Внутренних болезней ИП ГУМФ «Николае Тестемицану».

ANNOTATION
Corloteanu Andrei
„Medico-social and microbiological of the tuberculosis outbreak,”
PhD thesis in medicine, Chisinau 2024.

Structure of the thesis: introduction, 5 chapters, conclusions and practical recommendations, bibliography from 210 of sources, 34 tables, 13 figures, 7 appendices, 143 pages. The research results are published in 15 of scientific papers. Research field: 321.07 - Phthisiopneumology.

Key words: Tuberculosis, household outbreak, index case, incident case, co-prevalent case.

The purpose of the research. Studying the medico-social and microbiological peculiarities of the household tuberculosis outbreak in order to improve its management.

Research objectives. Analysis of the structure of intradomiciliary foci with secondary cases of tuberculosis. Identifying the particularities of evolution, form and duration of the development of tuberculosis, secondary case from household tuberculosis outbreaks. Study of the medico-social factors for the development of tuberculosis household outbreaks. Study of the resistance spectrum of *M. tuberculosis* in secondary cases of tuberculosis in relation to the index case from household outbreaks. Studying the molecular-genetic aspects of *M. tuberculosis* in the index case from household tuberculosis outbreaks. Identification of prognostic factors for the development of tuberculosis in household outbreaks.

The scientific novelty and originality of the results obtained. The study carried out is the first research in the Republic of Moldova of the structure of intradomiciliary tuberculosis outbreaks with the characterization of their particularities.

The obtained results that contribute to the solution of the important scientific problem consist in the scientific identification of the medico-social particularities, the resistance spectrum and the genotype of *M. tuberculosis*, the evolution, form and duration of the development of the secondary cases of tuberculosis from the household tuberculosis outbreak.

The theoretical importance of the work. The results of the research allowed the theoretical argumentation regarding the particularities of the secondary cases of tuberculosis developed in the household tuberculosis outbreak. They were the basis for optimizing the systematic screening of contacts from tuberculosis outbreaks and those from groups at increased risk of developing tuberculosis. Knowing the genotype of *M. tuberculosis* isolates will contribute to an efficient management of the household tuberculosis outbreak.

The applicative value of the work. The elucidation of the particularities of household secondary cases of tuberculosis allows the efficiency of systematic screening activities and the early diagnosis of tuberculosis cases among household contacts of the index cases. Knowing the probable source of contagion will contribute to the preparation of the preventive treatment regimen of tuberculosis infection, to the development of the treatment strategy in negative cases, till to bacteriological testing and to the effective surveillance of the household outbreak. Surveillance of contacts from household tuberculosis outbreaks and from groups at increased risk of developing tuberculosis will contribute to maintaining the health of individuals and will reduce the probability of transmission of tuberculosis in the community, thus improving the epidemiological situation of tuberculosis in the country.

Implementation of research results. The results of the study are implemented in the activity practice of phthisiopneumologists, family doctors from the territories, the clinical departments of the PMSI Institute of Phthisiopneumology „Chiril Draganiuc” and in the didactic activity of training of the cadres of Family Medicine, the Discipline of Pneumology and Allergology, the Department of Internal Medicine of the IP USMF „Nicolae Testemițanu”.

CORLOTEANU ANDREI

**ASPECTE MEDICO-SOCIALE ȘI MICROBIOLOGICE ALE FOCARULUI DE
TUBERCULOZĂ**

321.07 - FTIZIOPNEUMOLOGIE

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: 21.06.2024
Hârtie ofset. Tipar digital.
Coli de tipar.: 4,25

Formatul hârtiei 60x84 1/16
Tiraj 50 ex.
Comanda nr.

Tipografia Lexon-Prim
Adresa Pan Halippa 6g, 13a