

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

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:



Elena Tudor,
doctor în științe medicale,
conferențiar cercetător

Consultant științific:



Valeriu Crudu,
doctor în științe medicale,
conferențiar cercetător

Autor:



Andrei Corloteanu

CHIȘINĂU, 2024

© Corloteanu Andrei, 2024

CUPRINS

ADNOTARE	5
АННОТАЦИЯ.....	6
ANNOTATION.....	7
LISTA TABELELOR.....	8
LISTA FIGURILOR.....	10
LISTA ABREVIERILOR.....	11
INTRODUCERE.....	12
1. ASPECTE EPIDEMIOLOGICE, SOCIO-DEMOGRAFICE ȘI CLINICO-MICROBIOLOGICE ALE CAZURILOR SECUNDARE DE TUBERCULOZĂ	19
1.1. Aspecte epidemiologice ale tuberculozei.....	19
1.2. Riscul de infectare și de îmbolnăvire a contactilor din focarele intradomiciliare de tuberculoză	25
1.3. Factorii de risc de dezvoltare a tuberculozei.....	29
1.4. Aspecte microbiologice ale cazurilor de tuberculoză dezvoltate în focar	34
1.5. Concluzii la capitolul 1.....	38
2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE.....	39
2.1. Caracteristica generală și metodologia cercetării	39
2.2. Metode de investigare	45
2.2.1. Examine microscopice pentru depistarea <i>M. tuberculosis</i> acido-alcoolorezistente	45
2.2.2. Metode culturale	46
2.2.3. Metode molecular-genetice	47
2.2.4. Metode de procesare statistică	48
2.3. Concluzii la capitolul 2	49
3. STRUCTURA CAZURILOR DE TUBERCULOZĂ DEZVOLTATE ÎN FOCARUL INTRADOMICILIAR ÎN RAPORT CU CAZUL INDEX	50
3.1. Caracteristica demografică a cazurilor de tuberculoză dezvoltate în focarul intradomiciliar de tuberculoză.....	50
3.2. Caracteristica structurii focarului intradomiciliar de tuberculoză	51
3.3. Particularitățile clinice ale cazului de tuberculoză dezvoltat în focarul intradomiciliar de tuberculoză în raport cu cazul index.....	55
3.4. Sinteza la capitolul 3	59
3.5. Concluzii la capitolul 3	64

4. FACTORII MEDICO-SOCIALI AI DEZVOLTĂRII TUBERCULOZEI	65
4.1. Caracteristica factorilor medico-sociali ai dezvoltării tuberculozei în focarele intradomiciliare	65
4.2. Sinteza la capitolul 4	71
4.3. Concluzii la capitolul 4.....	75
5. EVALUAREA SPECTRULUI DE REZISTENȚĂ A <i>M. TUBERCULOSIS</i> LA CAZURILE SECUNDARE DE TUBERCULOZĂ	76
5.1. Evaluarea gradului de pozitivitate după microscopie a cazurilor de tuberculoză din focarul intradomiciliar	76
5.2. Spectrul de sensibilitate a cazului index și secundar pentru medicamentele antituberculoase de linia I și II	78
5.3. Concordanța profilului de sensibilitate a perechilor index-secundar din focarul intradomiciliar la medicamentele antituberculoase de linia I și II	82
5.4. Caracteristica genotipurilor izolatelor de <i>M. tuberculosis</i> în focarul intradomiciliar de tuberculoză	86
5.5. Sinteza la capitolul 5	94
5.6. Concluzii la capitolul 5	100
CONCLUZII GENERALE.....	102
RECOMANDĂRI PRACTICE.....	103
BIBLIOGRAFIE.....	104
ANEXE.....	119
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII.....	140
CURRICULUM VITAE.....	141

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”.

LISTA TABELELOR

Tabelul 2.1. Modul de gradație a rezultatelor microscopiei metoda Ziehl-Neelsen	45
Tabelul 2.2. Grila de raportare pentru frotiurile fluorescente	46
Tabelul 2.3. Cuantificarea creșterii MBT pe mediu Lowenstein-Jensen.....	46
Tabelul 3.1. Repartiția cazurilor după gen (sănătoși/caz TB).....	51
Tabelul 3.2. Repartiția cazurilor după gen (caz TB).....	51
Tabelul 3.3. Durata medie de dezvoltare a tuberculozei la cazurile co-prevalente și incidente (M±m).....	53
Tabelul 3.4. Tipul cazurilor conform istoricului de tratament anterior	56
Tabelul 3.5. Tipul cazurilor conform istoricului de tratament anterior a cazurilor incidente..	56
Tabelul 4.1. Repartizarea cazului index și sănătos din focar după vârstă.....	65
Tabelul 4.2. Repartizarea cazului index și sănătos din focar după gen.....	65
Tabelul 4.3. Nivelul de educație a cazului index și sănătos din focar	65
Tabelul 4.4. Sursa de venit a cazului index și sănătos din focar	66
Tabelul 4.5. Repartizarea cazului index și sănătos din focar după consumul de tutun	66
Tabelul 4.6. Repartizarea cazului index și sănătos din focar după consumul de alcool.....	66
Tabelul 4.7. Repartizarea cazului index și sănătos din focar după frecvența utilizării băuturilor alcoolice.....	67
Tabelul 4.8. Repartizarea cazului index și sănătos din focar după cantitatea unităților de alcool consumate.....	67
Tabelul 4.9. Repartizarea cazului index și sănătos din focar după utilizarea drogurilor.....	67
Tabelul 4.10. Repartizarea cazului index și sănătos din focar după consumul produselor din carne.....	68
Tabelul 4.11. Repartizarea cazului index și sănătos din focar după consumul produselor lactate	68
Tabelul 4.12. Repartizarea cazului index și sănătos din focar după contactanți din exterior..	68
Tabelul 4.13. Repartizarea cazului index și sănătos din focar după numărul de contacte din exteriorul gospodăriei.....	69
Tabelul 4.14. Repartizarea cazului index și sănătos din focar după contactul cu bolnavii de tuberculoză.....	69
Tabelul 4.15. Repartizarea cazului index și sănătos din focar după examenul radiologic al cutiei toracice.....	69
Tabelul 4.16. Repartizarea cazului index și sănătos din focar după migrarea peste hotarele Republicii Moldova.....	70
Tabelul 4.17. Repartizarea cazului index și sănătos din focar după țara în care a imigrat....	70
Tabelul 5.1. Spectrul de sensibilitate a cazului index pentru medicamentele antituberculoase de linia I.....	78
Tabelul 5.2. Spectrul de sensibilitate a cazului secundar pentru medicamentele antituberculoase de linia I.....	79
Tabelul 5.3. Spectrul de sensibilitate a cazului index pentru medicamentele antituberculoase de linia II.....	80

Tabelul 5.4. Spectrul de sensibilitate a cazului secundar pentru medicamentele antituberculoase de linia II.....	81
Tabelul 5.5. Perechi index-secundar cu rezultatele testării de sensibilitate pentru medicamentele de linia I.....	83
Tabelul 5.6. Perechi index-secundar cu rezultatele testării de sensibilitate pentru medicamentele de linia II.....	84
Tabelul 5.7. Vârsta medie a cazurilor index asociată genotipului <i>M. tuberculosis</i>	89
Tabelul 5.8. Cazuri de tuberculoză dezvoltată în focarul intradomiciliar.....	92
Tabelul 5.9. Tipul de înregistrare a cazului de tuberculoză în raport cu genotipul <i>M. tuberculosis</i> la cazurile index.....	92

LISTA FIGURILOR

Fig. 1.1. Incidența globală a tuberculozei, 2012-2022, Republica Moldova	20
Fig. 2.1. Design-ul studiului	43
Fig. 3.1. Tipul și numărul de cazuri indentificate în focarul intradomiciliar	53
Fig. 3.2. Durata de dezvoltare a tuberculozei în rândul cazurilor co-prevalente și incidente (luni)	54
Fig. 5.1. Rezultatele microscopiei a cazurilor secundare în raport cu cazul index (%).....	76
Fig. 5.2. Rezultatele identificării a <i>M. tuberculosis</i> prin cultură a cazurilor co-prevalente și incidente în raport cu cazul index (%).....	77
Fig. 5.3. Rezultatele identificării a <i>M. tuberculosis</i> prin microscopie cu gradație negativă și cultură pozitivă a cazurilor co-prevalente și incidente în raport cu cazul index (%).....	77
Fig. 5.4. Repartiția cazurilor după gen	86
Fig. 5.5. Frecvența genotipurilor izolatelor de <i>M. tuberculosis</i>	87
Fig. 5.6. Frecvența genotipului <i>M. tuberculosis</i> în structură după gen	88
Fig. 5.7. Intervalul de vârstă asociat genotipului <i>M. tuberculosis</i>	89
Fig. 5.8. Frecvența genotipului <i>M. tuberculosis</i> în structura tipului de pacient	90
Fig. 5.9. Cazuri incidente și co-prevalente dezvoltate în focarul intradomiciliar de tuberculoză	91

LISTA ABREVIERILOR

BAAR	Bacili acido-alcoolo-rezistenți
ID	Identification test – test de identificare
HIV	Virusul imunodeficienței umane (Human Immunodeficiency Virus)
MBT	Mycobacterium tuberculosis
MTBc	Complexul Mycobacterium tuberculosis
SIME TB	Sistem Informațional de Monitorizare și Evaluare a Tuberculozei
TB	Tuberculoză
TB-DR	Tuberculoză drogrezistentă
TB-MDR	Tuberculoza multidrogrezistentă
TB RR	Tuberculoza cu rezistență la Rifampicină
TB-XDR	Tuberculoza drogrezistentă extinsă
TSM	Test de sensibilitate la medicamente
TCT	Testul cutanat la tuberculină
ZN	Metoda Ziehl-Neelsen

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate

Tuberculoză 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 *M. tuberculosis*. Potrivit Organizației Mondiale a Sănătății, tuberculoza este o pandemie la nivel mondial. Republica Moldova se regăsește printre țările cu un nivel ridicat de morbiditate și se include în cele 18 țări prioritare în controlul tuberculozei în Regiunea Europeană. Depistarea precoce și tratamentul adecvat al pacienților cu tuberculoză reprezintă fundamentul controlului tuberculozei la nivel mondial. Progresele înregistrate în anii de până în 2019 au încetinit, au stagnat sau s-au inversat din cauza pandemiei COVID-19. Reducerea numărului raportat de persoane diagnosticate cu TB în 2020 și 2021 sugerează, că numărul de persoane cu TB nedagnosticată și netratată a crescut, rezultând în primul rând un număr crescut de decese prin TB și mai multă transmitere comunitară a infecției și, ulterior, creșterea numărului de cazuri de TB. Aceasta este confirmată prin creșterea ratei incidenței tuberculozei cu 3,6% în 2021 față de 2020, sugerând o inversare față de tendința de scădere de aproape 2% pe an în ultimele două decenii [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 înalt 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 tuberculoasă nu sunt considerate contagioase [6, 7]. Probabilitatea transmiterii de la o persoană la alta depinde de mai mulți factori, care includ numărul de picături infecțioase eliminate de purtător, eficiența ventilării mediului în care trăiesc persoanele, durata expunerii, virulența tulpinii de *M. tuberculosis* și nivelul de imunitate al persoanei neinfectate [8]. În epidemiologia tuberculozei este important de accentuat că riscul de infectare crește odată cu durata expunerii la sursa de infecție. Un șir de studii au înregistrat risc crescut de transmitere a TB prin intermediul familiei, unde există pacienții cu TB activă [9, 10, 11, 12, 13]. Alte studii relatează risc crescut de transmitere a TB prin contact extradomiciliar [14, 15].

În mare parte, înțelegerea de bază a epidemiologiei TB se bazează pe studiile în familii de transmitere a bolii unde poate fi calculat riscul de infectare [15] sau boală [9] pentru cei care interacționează cu un caz nou de tuberculoză. Rezultatul unui studiu a demonstrat o medie de 4 contacte a pacienților cu TB, dintre care 2% au dezvoltat o formă activă a bolii iar contactul a fost

mai frecvent între persoanele din aceeași familie și copiii cu vârsta <6 ani [16]. Numărul mediu de contacte în focarul intradomiciliar variază de la 3,7 la 4,4 contacte [17, 18].

Riscul de a dezvolta tuberculoză rămâne înalt încă câțiva ani după expunerea la infecție [19]. Datele unor studii remarcă că 74% de cazuri au dezvoltat TB în decurs de 1 an [20]. 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 micșorarea a perioadei până la 1,65 ani, însă Blower SM., și al. indică o perioadă de 1-7 ani [21], perioadă de dezvoltare a tuberculozei între contactii din focarele intradomiciliare.

Un șir de autori relatează predominarea TB la copiii în vârsta cuprinsă între 0 și 5 ani [3, 22-26]. 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 raportate în această comunitate [27], confirmată și de alți autori, care menționează că indicele de transmitere a TB este în scădere odată cu înaintarea în vârstă [28, 29]. 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 tuberculozei [30]. 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 [31, 32]. 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 [33].

Unele studii menționează că riscul de dezvoltare a TB depinde de statutul bacteriologic a sursei de infecție [34]. Marks, SM., și coaut. (2000) relatează că contactii din focarele cu tuberculoză fibrocavitară și BAAR+ sunt cu risc înalt de a dezvolta tuberculoză [16]. Aceste rezultate nu au fost confirmate de alte studii. Iavorschi C. și coaut. (2009), remarcă incidență a tuberculozei fără diferență statistic semnificativă dezvoltată la contactii cu bolnavi BAAR-pozitiv și BAAR-negativ. Iar 75,0% a avut contact extradomiciliar cu caz de TB [14].

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 [35], care a fost confirmată prin rezultatele obținute și de alți autori [36].

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 [37].

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 [38, 39].

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 [40-44]. 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 [45].

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; Conferință științifico-practică a ftiziatrilor „Problemele actuale ale îngrijirii antituberculoase: consolidarea eforturilor în lupta împotriva tuberculozei”, or. Moscova. 31.05-01.06.2018;. Conferință științifico-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.

Sumarul compartimentelor tezei

Introducerea include actualitatea și importanța problemei abordate cu argumentarea ipotezei de cercetare, scopul și obiectivele tezei, ipoteza de cercetare, noutatea științifică și originalitatea rezultatelor obținute, importanța teoretică și valoarea aplicativă, implementarea rezultatelor cercetării, aprobarea rezultatelor și sumarul rezultatelor obținute.

În **Capitolul 1** 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, caz secundar din 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.

În **Capitolul 2** este descrisă modalitatea de formare a loturilor de studiu, criteriile de includere și excludere. Este redat design-ul studiului, sunt descrise metodele de laborator utilizate întru realizarea studiului, precum și metodele statistice aplicate.

În **Capitolul 3** sunt redate rezultatele obținute cu privire la aspectele demografice a cazurilor de tuberculoză dezvoltate în focarul intradomiciliar de tuberculoză și a persoanelor sănătoase din focar. Este elucidată structura focarului intradomiciliar de tuberculoză cu reflectarea dimensiunii și localizării teritoriale a focarului. Este reflectată analiza focarului intradomiciliar de tuberculoză după tip și numărul de cazuri de tuberculoză și a statutului de rudenie a cazului secundar în raport cu cazul index. S-au analizat cazurile de tuberculoză din focare după tipul cazului conform istoricului de tratament anterior, elucidate formele clinice a tuberculozei, inclusiv cazurile secundare raportate cazului index din focarul intradomiciliar de tuberculoză. Capitolul include sinteza rezultatelor obținute, compararea acestora cu date similare din literatura de specialitate cu sublinierea aspectelor de noutate științifică și concluzii la capitolul dat.

În **Capitolul 4** sunt elucidați factorii medico-sociali ai dezvoltării tuberculozei în focarul intradomiciliar de tuberculoză comparând cazul index și sănătoșii din focar. S-au caracterizat

factorii medico-sociali ale dezvoltării tuberculozei în focarele intradomiciliare cu evidențierea factorilor de risc asociați cu dezvoltarea tuberculozei. În sinteză s-a efectuat analiza rezultatelor obținute în studiu, care au fost confruntate cu opiniile expuse în literatura de specialitate. Capitolul finalizează cu concluzii.

Capitolul 5 este dedicat evaluării particularității micobacteriologice a *M. tuberculosis* la cazurile de tuberculoză din focarul intradomiciliar. S-a evaluat gradul de pozitivitate după microscopie a cazurilor de tuberculoză din focarul intradomiciliar, rezultatele identificării a *M. tuberculosis* prin cultură a cazurilor co-prevalente și incidente în raport cu cazul index și relatate rezultatele identificării a *M. tuberculosis* prin microscopie cu gradație negativă și cultură pozitivă a cazurilor co-prevalente și incidente în raport cu cazul index. De asemenea, este reflectat spectrul de sensibilitate al cazului index și secundar pentru medicamentele antituberculoase de linia I și II. S-a studiat concordanța profilului de sensibilitate al perechilor index-secundar din focarul intradomiciliar la medicamentele antituberculoase de linia I și II. S-au analizat aspectele molecular-genetice a *M. tuberculosis* la cazul index din focarele intradomiciliare de tuberculoză. În sinteză sunt comparate rezultatele obținute cu rezultatele reflectate în alte studii din domeniu. Rezultatele obținute sunt reflecate în concluzii.

Concluziile generale și recomandările cuprind concluziile teoretice și recomandările practice, care rezultă din rezultatele obținute fundamentate științific.

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

1.1. Aspecte epidemiologice ale tuberculozei

Tuberculoza (TB) este o boală transmisibilă și o problemă majoră de sănătate publică, una dintre principalele cauze de deces la nivel mondial. Anual, tuberculoza, afectează în jurul la 8 mln de oameni. În anul 2012, au dezvoltat tuberculoză 8,6 milioane de persoane. În anul 2015 se remarcă o scădere în dinamic a incidenței tuberculozei la nivel mondial care constituie 6,1 milioane de cazuri noi de TB. În 2016, au fost raportate 6,3 milioane de cazuri noi de TB cu o creștere de 3,2% față de anul 2015 [46, 47].

Pentru reducerea poverii tuberculozei, în anul 2012, s-a inițiat dezvoltarea unei strategii globale de control al tuberculozei. În 2014 și 2015, toate statele membre ale OMS și Statele Națiunile Unite (ONU) au luat angajament de a pune capăt epidemiei de TB prin adoptarea Strategiei OMS de înlăturare a tuberculozei și a Obiectivelor de dezvoltare durabilă (ODD) ONU. Strategia include repere pentru 2020 și 2025 și ținte pentru 2030 și 2035. Atingerea reperelor și țintelor pentru reducerea incidenței TB se va realiza prin scăderea anuală a ratei incidenței TB de 4–5% pe an până în 2020, în accelerare la 10% pe an până în 2025 și apoi la o medie de 17% pe an din 2025 până în 2035 [47].

Strategia End TB, aprobată în cadrul Adunării Mondiale a Sănătății, are scopul de a aduce o nouă viziune - O lume fără tuberculoză (zero decese, zero cazuri și suferință din cauza tuberculozei). Eliminarea epidemiei globale de tuberculoză – obiectivul Strategiei End TB are scopul de a reduce incidența globală atuberculozei până aproximativ la 10 la 100 000 populație până în anul 2035. Primele repere ale Strategiei End TB, stabilite pentru 2020, sunt o reducere cu 35% a numărului absolut de decese prin tuberculoză și o reducere cu 20% a incidenței tuberculozei, comparativ cu anul 2015 [46].

Cel mai evident și imediat impact asupra epidemiologiei TB este cauzată de pandemia de COVID-19 care a contribuit la scăderea globală a numărului de persoane diagnosticate cu TB caz nou. S-a înregistrat o reducere de 18% între anul 2019 și 2020, de la 7,1 milioane la 5,8 milioane, respectiv. În 2021, a avut loc o recuperare parțială, până la 6,4 milioane (nivelul din 2016–2017).

Impactul pronunțat al acestor perturbări asupra incidenței TB în 2021 comparativ cu 2020 se explică prin depistarea cauzurilor de TB nediagnosticsată și netratată în perioada pandemiei de COVID-19, când au fost întrerupte serviciile esențiale de control a tuberculozei. Cele trei țări care au reprezentat cea mai mare parte a reducerii a incidenței TB în 2020 au fost India, Indonezia și Filipine (67% din totalul global). Alte țări cu povară înaltă de TB cu mari reduceri relative de la an la an (>20%) incluse Bangladesh (2020), Lesotho (2020 și 2021), Myanmar (2020 și 2021),

Mongolia (2021) și Vietnam (2021). Reduceri ale numărului raportat de persoane diagnosticate cu TB în 2020 și creștere în 2021 sugerează că numărul de persoane cu TB nediagnosticsată și netratată a crescut, rezultând în primul rând un număr crescut de decese de prin TB într-un interval de timp relativ scurt și mai multă transmitere comunitară a infecției [1].

Astfel, la nivel global, rata de incidență a tuberculozei este în scădere, dar nu suficient de rapid pentru a atinge punctul de referință din 2020 al unei reduceri de 20% între 2015 și 2020. Reducerea cumulativă din 2015 până în 2019 a fost de 9% (de la 142 la 130 de cazuri noi la 100 000 de locuitori), inclusiv o reducere de 2,3% între 2018 și 2019. Regiunea Europeană a OMS are aproape atins ținta anului 2020, cu o reducere de 19% între 2015 și 2019, iar Regiunea Africană are o reducere de 16%. Reduceri în alte regiuni ale OMS au fost de 3,5% în estul Regiunii Mediterane, 8,7% în Regiunea Asiei de Sud-Est și 6,1% în regiunea Pacificului de Vest, în total în 54 de țări s-a remarcat reducerea incidenței TB [48].

Tuberculoza nu este uniform distribuită în lume. Din punct de vedere geografic, în anul 2021, majoritatea cazurilor notificate cu tuberculoză se aflau în regiunile OMS din Asia de Sud-Est (45%), Africa (23%) și Pacificul de Vest (18%), cu proporții mai mici în Marea Mediterană de Est (8,1%), America (2,9%) și Europa (2,2%). Cele 30 de țări cu povară înaltă de TB au reprezentat 87% din toate cazurile incidente estimate la nivel mondial, iar opt dintre aceste țări au reprezentat mai mult de două treimi din totalul global: India (28%), Indonezia (9,2%), China (7,4) %, Filipine (7,0%), Pakistan (5,8%), Nigeria (4,4%), Bangladesh (3,6%) și Republica Democrată Congo (2,9%) [1].

Republica Moldova se află printre țările cu un nivel înalt de morbiditate și se include în cele 18 țări prioritare în controlul tuberculozei în Regiunea Europeană și în cele 30 de țări cu povară înaltă de TB-MDR din lume. În ultimii ani se constată o tendință de stabilizare și chiar de o ușoară scădere a incidenței TB față de anul 2012 (fig. 1.1) [49].

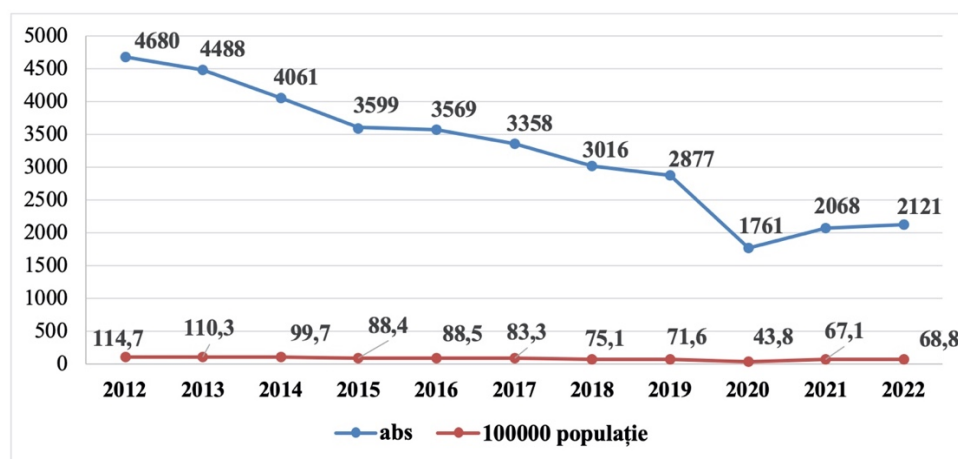


Fig. 1.1. Incidența globală a tuberculozei în Republica Moldova (2012-2022)

După cum se vede în fig. 1.1, incidența globală prin tuberculoză în 2019 înregistrează o rată de 71,6 la 100 000 populație, cu o reducere de 39,9% față de 2012, incidența acătuint 114,7 la 100 000 populație.

Impactul perturbărilor care au avut loc din cauza pandemiei COVID-19 se răsfrânge și asupra situației epidemiologice a TB în Republica Moldova. Astfel, în 2020 comparativ cu 2019 incidența globală a TB în Republica Moldova a scăzut cu 38,9% de la 71,6 la 43,8/100000 populație [49].

Asocierea tuberculozei cu infecția HIV este o importantă provocare pentru un control eficient al tuberculozei. La nivel mondial, în anul 2015, în rândul cazurilor noi de TB, persoane care trăiau cu HIV au constituit 1,2 milioane (11%), cu dinamică spre scădere a ratei ptnă la 8,6% în anul 2018 și 8,2% în 2019 [48]. Proporția cazurilor de TB co-infectate cu HIV a fost cea mai mare în țările din Regiunea Africană a OMS, peste 50% s-a remarcat în unele regiuni. Riscul de a dezvolta TB în rândul persoanelor care trăiesc cu HIV a fost de 18 ori mai mare decât în restul populației globale. La cazurile noi și recidive, în anul 2018, ponderea co-infecției TB/HIV, în Republica Moldova, a constituit 8,2% (247), în comparație cu 2017 – 8,4% (281 cazuri). În anul 2019 s-a observat o creștere a ratei co-infecției TB/HIV în rândul cazurilor noi și recidive, care a constituit 10,2% (295 cazuri) [49].

Tuberculoza afectează persoanele de ambele genuri: bărbații și femeile din toate grupele de vârstă, dar cea mai înaltă afectare se observă în rândul bărbaților cu vârsta ≥ 15 ani, care au constituit 56%, din toate cazurile de tuberculoză în anul 2015 [46]. Femeile au constituit 34% și 10% a revenit copiilor cu vârsta < 15 ani. În anul 2018 crește rata de îmbolnăvire la bărbați 57% din toate cazurile de TB, femeile au alcătuit 32% și copiii cu vârsta < 15 ani cu 11%. În anul 2019 datele rămân fără dinamică însemnată [1].

În Republica Moldova, de asemenea, cea mai mare povară TB este în rândul bărbaților. În anul 2015 au constituit 73% din toate cazurile de TB, femeile 23%, inclusiv copiii. În anul 2018 rata de îmbolnăvire a bărbaților a fost 74% din toate cazurile de TB, femeile au constituit 26% [49].

OMS și-a exprimat îngrijorarea în legătură cu numărul îmbolnăvirilor de TB-MDR-, o formă de tuberculoză cu *M. tuberculosis* rezistent la izoniazidă și rifampicină, medicamente antituberculoase cu cea mai înaltă eficiență în tratamentul tuberculozei [34, 43].

În anul 2020, la nivel global, s-a remarcat o scădere de 22,0% a numărului de cazuri de MDR/RR-TB și cazuri de pre-TB-XDR sau TB-XDR, (156 982 cazuri) față de numărul de persoane depistate cu MDR/RR-TB, pre-TB-XDR / TB-XDR în 2019 (201 997 cazuri), care este în concordanță cu reduceri la fel de mari în numărul total de persoane nou diagnosticate cu TB

(18,0%) și numărul total de persoane diagnosticate cu tuberculoză pulmonară confirmată bacteriologic (17%) observate între 2019 și 2020. În anul 2021, proporția estimată a persoanelor cu TB diagnosticate cu MDR/RR -TB a fost de 3,6% (95% UI: 2,7–4,4%) printre cazurile noi și 18,0% (95% UI: 11–26%) printre cele tratate anterior, scăzute în comparație cu anul 2015 - 3,9% (95% UI: 2,8–5,0%) și, respectiv, 20% (95% UI: 9,5–31%). La nivel global, în anul 2021 se atestă o creștere cu 6,4% a formelor rezistente de MDR/RR-TB, pre-TB-XDR / TB-XDR (166 991 cazuri) față de anul 2020 suma totală de 156 982 cazuri, dar mai puțin decât creșterea de 9,7% în numărul total de persoane diagnosticate și raportate cu TBC între 2020 și 2021. De asemenea, a fost încă considerabil mai mic (cu 17%) decât totalul de 201 997 din 2019 [1].

În Republica Moldova numărul îmbolnăvirilor de tuberculoza rezistentă la rifampicină (TB RR) prezintă o îngrijorare deosebită. TB-MDR în Republica Moldova în 2021 a fost notificată cu 469 (34,0%) de cazuri, și TB-XDR cu 124 (9,0%) de cazuri. În anul 2022 se remarcă scăderea numărului de cazuri de TB-MDR de la 469 (34,08%) în 2021 la 370 (26,0%) de cazuri în 2022 și în creștere față de 2012 cu 23,7% cazuri notificate. Numărul cazurilor de pre-TB-XDR sunt în descreștere, de la 9,0% (124 cazuri) în 2021 la 4,9% (70 de cazuri) în 2022 [49]. Așadar, tuberculoza drogrezistentă rămâne o problemă majoră pentru sănătate la nivel mondial, inclusiv și în Republica Moldova.

Anual, la nivel global, 1,5 milioane de oameni decedează prin tuberculoză, clasând TB în rândul ucigașilor infecțioși din lume, fiind cauza principală de deces a persoanelor care trăiesc cu HIV. În anul 2015 au fost estimate 1,4 milioane de decese prin tuberculoză și 0,4 milioane de decese cauzate de TB în rândul persoanelor care trăiesc cu infecția HIV. Cu toate că numărul deceselor provocate de TB a scăzut cu 22% între 2000 și 2015, TB rămâne una dintre primele 10 cauze de deces la nivel mondial. În anul 2016, s-a estimat aproximativ 1,3 milioane de decese prin TB în rândul persoanelor HIV negative și alte 374 000 de decese în rândul persoanelor HIV pozitive. În 2018, se remarcă o scădere în continuare a deceselor prin TB, estimând 1,2 milioane decese prin TB în rândul persoanelor HIV negative, o reducere de 27% de la 1,7 milioane în anul 2000 și alte 251 000 de decese în rândul persoanelor HIV pozitive, cu o reducere de % de la 620 000 în 2000) [47]. În anul 2019 au fost estimate 1,2 milioane decese de tuberculoză în rândul persoanelor HIV negative și 208 000 de decese dintre persoane HIV pozitive [1].

Numărul anual de decese prin TB scade la nivel global, dar nu suficient de rapid pentru a atinge ținta din 2020, cu o reducere de 35% între 2015 și 2020. Reducerea cumulativă între 2015 și 2019 a fost de 14%, mai puțin de jumătate de ținta stabilită [46-48].

Mortalitatea prin TB, în Republica Moldova, s-a redus cu 42,9% în perioada 2016-2019. În anul 2019 a constituit 6,2 la 100 mii populație (248 cazuri), în anul 2018 – 7,6 la 100 mii

populație (304 cazuri), 2017 – 7,9 la 100 mii populație (320 cazuri), 2016 – 9,1 la 100 mii populație (372 cazuri) [49].

Specialiștii remarcă, că un sfert din populația lumii este infectată cu *M. Tuberculosis*, și o nouă persoană se infectează în fiecare secundă [1]. Aproximativ 10% din persoanele infectate dezvoltă simptomele tuberculozei pe parcursul vieții [50]. Riscul de a dezvolta TB este mai mare în primul și al doilea an după infectare, după care riscul descrește [51]. Se estimează, că din persoanele infectate la nivel mondial, 8-10 mln vor dezvolta boala în timpul vieții lor iar, jumătate din acest număr vor prezenta o formă infecțioasă [52]. Dezvoltarea treptată a tuberculozei este influențată de o varietate de factori care predetermină caracterul negativ al interacțiunii dintre agentul patogen și organismul gazdă, această interacțiune determinând dezvoltarea procesului patologic, care se manifestă sub forma unui spectru sau a unei cascade de stări patologice. În cazul când persoana diagnosticată cu tuberculoză nu este tratată sau insuficient tratată, în timpul contactului nu se exclude posibilitatea transmiterii infecției la o persoană practic sănătoasă. Acest moment depinde de mai mulți factori, care sunt în dependență de caracteristicile agentului patogen, de intensitatea expunerii și de susceptibilitatea la infecție a organismului receptor. Intensitatea expunerii este determinată de cantitatea bacililor eliminați, proximitatea față de contacti, durata contactului, caracteristica spațiului în care contactează. Unii factori de risc predispozanți, ca infecția cu HIV, subnutriția, diabetul zaharat, consumul de alcool și răspunsurile inflamatorii dereglate ale organismului, de asemenea, joacă un rol important în creșterea susceptibilității la infecția tuberculoasă a organismului. Procesul de infectare cu micobacterii poate decurge variat. În unele cazuri, infecția primară va progresa și treptat va trece în boală. În alte cazuri, care se caracterizează cu un grad înalt de rezistență imunitară, va elimina infecția complet din organism sau organismul va putea să controleze evoluția infecției tuberculoase cu un risc scăzut de dezvoltare a bolii. Un alt grup, care, sub influența anumitor factori cum sunt infecția cu HIV, tratamentul cu inhibitori ai factorului de necroză tumorală, subnutriția, deficitul de vitamina D și infecțiile virale, răspunsul imun va crește sau scade sub influența acestor factori de risc. Probabilitatea de trecere a infecției tuberculoase în boală TB în acest grup de populație este cea mai înaltă, și respectiv, constituie cel mai înalt grup de risc [7, 8].

Martin-Sanchez, M., și coaut (2019) au efectuat un studiu care a inclus contactele cu infecție tuberculoasă și contacte ale cazurilor index de TB. Au urmărit contactele până când aceștia au dezvoltat TB sau până la data finală pentru urmărire (2014-2016). A analizat 3097 de contacte apropiate din 565 de cazuri index cu TB. Au fost excluse cazurile co-prevalente (81 de cazuri) și 953 de contacte au avut infecție tuberculoasă, dintre care 14 au dezvoltat TB. Riscul lor de a dezvolta TB după doi și cinci ani a fost de 0,7% (IC: 0,3-1,6) și, respectiv, 1,8% (IC: 1,1-3,1).

Persoanele de contact care nu au fost îndrumate pentru tratament pentru infecția tuberculoasă au avut un risc de dezvoltare a bolii TB de 1,0% (IC: 0,2-4,0) la 5 ani. Riscul de a dezvolta TB la 5 ani a fost de 1,2% (IC: 0,5-3,0) în rândul persoanelor care au terminat tratamentul pentru infecția tuberculoasă și de 11,1% (IC: 5,1-23,3) pentru cei care nu au terminat tratamentul [53].

Karbito K, și coaut. (2022) au identificat infecția tuberculoasă și factor de risc la membrii familiei din contactele intradomiciliare ale pacienților cu TB activă. În studiu au fost incluse 138 de persoane din 241 de membri ai familiei a 112 pacienți activi cu TB. Subiecții au fost supuși unui test cutanat cu tuberculină (TCT), folosind 2 unități de derivat proteic purificat (PPD) de tuberculină (TU) 0,1 ml (PT. Bio Farma Persero, Bandung, Indonezia). Un total de 63,8% (88/138) dintre membrii familiei din focarele de TB au avut infecție TB. Tipul de ocupație al muncitorilor/fermierilor/pescarilor a fost cel mai dominant factor de risc asociat infecției TB, urmat de densitatea dormitoarelor necalificate (<8 m²/2 persoane): și durata contactului ≥5 ore/zi [54]. Infecția cu TB la membrii familiei din focarele intradomiciliare a pacienților cu TB activă este înaltă. Tipul de ocupație, durata contactului și densitatea dormitorului au fost confirmate simultan ca principalii factori de risc legați de infecția TB [54].

Persoanele cu contact prelungit, frecvent sau apropiat cu persoane cu 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].

Astfel, doar persoanele cu tuberculoză activă transmit boala. Persoanele cu infecție tuberculoasă nu sunt considerate contagioase [6]. Probabilitatea transmiterii de la o persoană la alta depinde de mai mulți factori. Acești factori includ numărul de picături infecțioase eliminate de purtător, eficiența ventilării mediului în care trăiesc persoanele, durata expunerii, virulența tulpinii de *M. tuberculosis* și nivelul de imunitate al persoanei neinfectate [7, 8].

În acest aspect, persoanele infectate cu *M. tuberculosis* formează un rezervor de viitoare noi cazuri de boală. Toate episoadele de îmbolnăvire sunt precedate de o fază asimptomatică de infecție tuberculoasă. Este important ca în aceste cazuri să se identifice persoanele cu risc sporit de trecere a infecției tuberculoase spre boală, dar și să urmeze un tratament preventiv pentru a preîntâmpina progresia spre boala TB [7].

În sursele accesibile este insuficientă și contradictorie informație cu privire la particularitățile tuberculozei dezvoltate în focarul intradomiciliar de tuberculoză, spectrul de rezistență a *M. tuberculosis* și structurii focarului.

Egere U ș.a. (2017) a înrolat prospectiv și evaluat pentru TB 4042 copii <15 ani din focarul intradomiciliar și din complexul locativ, care au fost supuși screening-ului simptomelor folosind chestionare și testul cutanat la tuberculină (TCT). Au fost diagnosticați 3339 (82,6%) de copii ca

expuși la TB, dar neinfecțati, 639 (15,8%) au fost diagnosticați cu infecție tuberculoasă și 64 (1,6%) au avut TB co-prevalentă. Dintre cele 64 de cazuri de TB, 50 (78,1%) proveneau de la cazul index din focarul intradomiciliar, iar 14 (21,9%) din cadrul aceleiași complex de case. Din cei 27 de copii asimptomatici, dar TCT pozitivi diagnosticați cu TB, 7 au fost confirmați microbiologic. Vârsta medie a cazurilor de TB a fost de 4,4 ani (interval 1,9-6,9), 53,1% aveau vârsta <5 ani. Din cei 4042 de contacte de copii, 206 (5%) au dormit în același pat cu cazul index, dintre care 28,1% din toate cazurile de TB au apărut în acest grup [25].

Un alt studiu realizat în Lima, Peru, în perioada 1996-2003, menționează, că copiii din focarul intradomiciliar al cazurilor index cu TB-MDR, au avut rate de boală TB de aproximativ 30 de ori mai mari decât copiii din populația generală, care au reprezentat 20% din cazurile de TB. Șapte (87,5%) din cei 8 copii testați au avut TB-MDR [55].

În rezultaul studierii riscului de infecție și dezvoltarea TB în rândul persoanelor de contact intradomiciliar ale pacienților cu tuberculoză pulmonară s-a determinat, că contactele intradomiciliare ale pacienților cu tuberculoză multidrorezistentă au prezentat un risc mai mare de infecție tuberculoasă decât contactele expuse la tuberculoză sensibilă la medicamente. Riscul de a dezvolta tuberculoză nu e diferit între contactele din focarele cu TB-MDR și TB sensibilă [56].

1.2. Riscul de infectare și de îmbolnăvire a contactilor din focarele intradomiciliare de tuberculoză

În epidemiologia tuberculozei este important de accentuat că riscul de infectare crește odată cu durata expunerii la sursa de infecție. Prin urmare, nu este surprinzător faptul că numeroase focare de TB au fost descrise în închisori [57], spitale [58], școli [59], adăposturi pentru emigranți [60], case publice [61] și alte potențiale spații unde persoanele sensibile sunt supuse contactului persistent cu pacienții care suferă de TB activă. Familia, comunitatea reprezintă și ele un mediu de infecție. Multe studii, precum în Africa de Sud au înregistrat un risc crescut de transmitere a TB prin intermediul familiei, unde există pacienți cu TB activă [19].

Mandal P. și coaut., remarcă, că pe o perioadă de 3 ani, au identificat 275 de cazuri index, dintre care, 160 au fost cu TB pulmonară și 115 cu tuberculoză extrapulmonară. Din cele 732 persoane ce au contactat cu sursa de infecție 55,1% au fost rude de gradul I. Din 224 de contacte TB activă a fost identificată la 14 (15,9%) cazuri și infecție TB la 29 (36,2%) cazuri din screening-ul a 88 de cazuri index [62].

Astfel, screening-ul contactilor permite detectarea formelor active de TB sau a infecției TB la persoanele respective. Scopul principal al investigației de contact este diagnosticarea precoce și

tratamentul persoanelor ce au contactat cu un bolnav de TB, pentru a diminua infectarea altor persoane și pentru reducerea morbidității și mortalității în cercul persoanelor respective. Această strategie poate fi utilă în cazul persoanelor care au contactat cu un bolnav de TB, deoarece au un risc mai mare de infectare decât persoanele din populația generală [63]. Contactul în familie cu un pacient cu TB sunt investigate mai des, deoarece acestea sunt susceptibile de a fi supuse prelungit la sursa de infecție astfel prezentând un risc mai mare de infecție cu TB [64].

În mare parte, înțelegerea de bază a epidemiologiei TB se bazează pe studiile în familii de transmitere a bolii unde, de obicei, pot fi calculate riscul de infectare [15] sau boală [9] pentru cei care locuiesc cu un caz nou. Rezultatul unor anchete a persoanelor ce au contactat cu pacienții cu TB în clinicile de sănătate publică din SUA a demonstrat o medie de 4 contacte cu alte persoane a pacienților cu TB, dintre care 2% au dezvoltat o formă activă a bolii iar contactul a fost mai frecvent între persoanele din aceeași familie și copii cu vârsta <6 ani [16].

În 2012, un studiu realizat în Vietnam care a inclus 212 pacienți caz nou de TB, 545 membri ai familiei cu care aceștea au contactat, a relatat o prevalență a bolii de 0,73% în rândurile persoanelor care au contactat cu un pacient cu TB, care este similară cu cea din numeroase studii publicate [65-70, 72], deși o prevalență medie de 3,1% a fost raportată în țările slab dezvoltate [73]. Riscul de a dezvolta tuberculoză rămâne înalt încă câțiva ani după expunere la infecție [74]. Prin urmare, screening-ul periodic pe parcursul a doi ani de la expunere poate depista precoce boala, aceasta fiind o procedură de rutină în țările dezvoltate [73]. În studiul realizat de Fox GJ., și coaut. (2013) a fost identificat un caz nou după 6 luni de evaluare, acest lucru fiind în concordanță cu metaanalizele recente unde incidența tuberculozei în rândul persoanelor ce au contactat cu un bolnav de TB este de 1,5%, în primul an după expunere [75].

Pinto PFPS și coaut. (2024) relatează în structura focarului intradomiciliar de tuberculoză predominarea contactelor de gen feminin 226 740 (53,9%) din 420 854, cu vârsta cuprinsă între 20-59 de ani 183 4 (43,6%). În 2338 (26,1%) din 8953 de focare intradomiciliare cu tuberculoză, mai mult de un contact a fost diagnosticat cu tuberculoză după diagnosticarea cazului index. Incidența tuberculozei a fost mai mare în rândul contactelor care aveau vârsta cuprinsă între 15–19 ani 686,0 la 100 000 populație [655,3–718,2] și a avut cazul index cu tuberculoză în vârstă de 15–19 ani (715,6) [679,5–753,7]. Incidența tuberculozei printre contactele intradomiciliare a fost cea mai mare în primul an după diagnostic al pacientului index (953,3 la 100 000 populație [95% CI 923,2–984,4] [76].

Date contradictorii sunt asupra termenului expunerii în focarul de tuberculoză. Kritski A.L. și alți cercetători menționează, că asupra creșterii prevalenței în rândul persoanelor din contact are termenul expunerii, cu cât expunerea în focar este de mai lungă durată și prevalența este mai înaltă

[77]. Antonio Carlos Lemos și coaut., în studiul efectuat, care a inclus 282 contacti din 69 cazuri primare de tuberculoză BAAR+ nu au remarcat nici o corelație între momentul expunerii (în luni) și riscul crescut de îmbolnăvire [78]. Alte studii relatează că gradul de infecție diminuează odată cu inițierea tratamentului [66, 79].

Este dificil de a determina termenul expunerii contactilor cu cazul index. Cele mai multe cazuri secundare cu TB-MDR/XDR apar la scurt timp după diagnosticarea cazului index. Timpul mediu de diagnosticare a cazurilor co-prevalente cazului index TB-MDR a fost de 70 de zile (limite 57–89) [50]. Inșă Teixeira L., și coaut., (2001) menționează o durată mai lungă de expunere cu cazul index TB-MDR [80].

Transmiterea bolii la persoanele de contact este mai frecventă în comunitățile sau familiile care sunt etnic supuse unui risc ridicat sau în grupurile care locuiesc într-un spațiu aglomerat sau călătoresc în comunități unde riscul de îmbolnăvire este înalt [81], dar cel mai important factor de risc în dezvoltarea TB activă sau a infecției TB îl reprezintă contactul cu cazul index de TB ce prezintă frotiu pozitiv. Din studiul realizat de Liu E. și coaut. s-a observat că în familii prevalența ponderată a cazurilor noi cu frotiu-pozitiv și frotiu-negativ este de 995/100 000 și respectiv 205/100 000, în timp ce prevalența ponderată a contactelor este 552/100 000 [82].

Riscul unei persoane, care a contactat cu sursa de infecție, de a se îmbolnăvi, depinde de contagiozitatea pacientului cu TB, de durata și proximitatea contactului [63] și sensibilitatea persoanei care a contactat [83]. Boala poate să apară în termen de 6 săptămâni sau câțiva ani mai târziu [16]. Diferite studii au arătat importanța monitorizării timp de câțiva ani a persoanelor ce au contactat cu pacienții cu TB activă, în special cei care locuiesc în condiții socio-economice nefavorabile [77].

O rată mică de detecție a TB în familie este cauzată de identificarea și tratarea inadecvată, ceea ce determină transmiterea în continuare a TB [84]. Riscul de transmitere crește o dată cu contactul cu sursa de infecție, condițiile de viață supraaglomerate și gradul de contagiozitate a persoanei bolnave de TB [85]. Persoanele care contactează în cadrul familiei cu un bolnav de TB sunt supuse unui risc mai mare decât cele ce contactează ocazional cu sursa de infecție. Copiii (<5 ani) și persoanele HIV-pozitive, după infectarea cu TB, prezintă un risc crescut de a dezvolta TB timp de 2 ani de la infectare [86].

În 2012, într-un studiu în care au participat 764 familii, s-a observat că persoanele care au fost diagnosticate anterior cu TB, 78% s-au îmbolnăvit între 14-35 ani de la primul diagnosticat [87]. 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, înșă alți autori indică o perioadă

de 1-7 ani [13]. În aproape o jumătate din cazurile (49,4%) persoanelor care contactează cu un bolnav cu TB din cadrul familiei au fost înregistrate >2 cazuri secundare de infectare cu TB [87].

Studiul realizat de către Wood R., și coaut., în 2012, în diferite medii sociale (familii, grădinițe și școli, contacte în transportul public, contacte la serviciu) a determinat, că contactul în familie, a crescut rata de infecție în 25,1% (6312/25098) cazuri și a micșorat timpul de îmbolnăvire în 84,9% (1265/6312) cazuri. Familiile proprii au contribuit la îmbolnăvire în 80% (5047/6312) cazuri și alte familii au contribuit în 20% (1265/6312) cazuri din totalul contactelor în familii [27].

Crampin și coaut. au realizat în 2008 un alt studiu pe 598 persoane cu TB și 992 persoane sănătoase. Din totalul de pacienți, 361 (%) nu au numit nici o persoană cu care au contactat, 171 (29%) au numit o persoană și 66 (11%) au numit 2-6 persoane. Din cele 273 cazuri, 184 (67%) au fost înregistrate cu tuberculoză pulmonară cu frotiu pozitiv [88].

În rezultatul supravegherii pe parcursul a 7,4 ani (2009-2021) a 7018 contacte intradomiciliare din 2861 cazuri index de tuberculoză pozitive s-a identificat 1,38% (97) de contacte apropiate care au dezvoltat tuberculoză (185/100.000). Analiza de supraviețuire a arătat că cazurile index care se aflau în grupuri de vârstă mai tinere, care trăiau în medii urbane, cu frotiu pozitiv, au raportat o întârziere în inițierea curei de tratament antituberculos au riscuri mai mari de a genera cazuri de TB în rândul contactelor. Contactele apropiate cu tulpini pozitive au dezvoltat TB la o medie în 26,5 luni [89].

Riscul crescut de îmbolnăvire cu TB caz nou în cadrul familiei nu este proporțional cu numărul cazurilor secundare înregistrate în familie. Acest fapt este în concordanță cu ideea că expunerea anterioară la infecție creează o oarecare protecție împotriva îmbolnăvirii pe viitor [65, 90]. Un studiu a determinat o rată de 35,0% protecție care a fost depășită de Canetti G., și coaut., care au estimat o rată de protecție de 65,0% în urma expunerii anterioare la TB [65].

Detectarea cazurilor și tratamentul precoce poate limita transmiterea TB în cadrul familiei. Membrii familiei cu risc crescut de a se îmbolnăvi ar trebui să fie protejate prin vaccinare sau tratament pentru infecția tuberculoasă [23].

În comparație cu cazurile index, cazurile secundare mai adesea sunt diagnosticate cu forme clinice limitate. Date obținute pe un număr limitat de examinați [19, 14, 91].

Talay F., și coaut. (2008) au investigat incidența tuberculozei și factorii care afectează dezvoltarea tuberculozei la persoanele din focarul intradomiciliar de TB cu caz index. Tuberculoza a fost detectată la 35 (5,6%) contacte intradomiciliare din numărul total de 625 de contacte intradomiciliare de la 153 de cazuri index. S-a constatat, că incidența tuberculozei la contactele intradomiciliare este legată de prezența cavităților la pacientul cu tuberculoză (7,4% la pacienții cu cavitate și 2,6% la pacienții fără cavițăți, $p < 0,05$). Rata medie de pozitivitate a TCT a

contactelor intradomiciliare sub 15 ani a fost mai mare în cazurile al căror caz index a avut cavitate și spută pozitivă BAAR decât cazurile al căror caz index nu a avut cavitate și cu sputa negativă BAAR ($p < 0,05$) [92].

Marks, SM., și coaut. (2000) menționează, că contactii din focarele cu tuberculoză fibrocavitară și BAAR + sunt cu risc înalt de a dezvolta tuberculoză [16]. Iavorschi C. și coaut., (2009) remarcă incidența a tuberculozei fără diferență statistic semnificativă dezvoltată la contactii cu bolnavi BAAR-pozitiv și BAAR-negativ ($p > 0,05$) [14].

În Republica Moldova un studiu relatează, că din 56 bolnavi de tuberculoză depistați în a. 2007 din r. Ialoveni, dintre care 75,0% a avut contact extradomiciliar cu caz de TB [14]. Un moment important în combaterea tuberculozei, este cunoașterea continuității lanțului de infecție și depistarea cazurilor noi.

1.3. Factori de risc de dezvoltare a tuberculozei

Dintre factorii de risc care contribuie la dezvoltarea tuberculozei au fost menționați: expunerea la caz index cu tuberculoză fibrocavitară (OR = 4.43, 95%CI = 2.43-8.05), contact închis (OR = 3.31, 95%CI = 1.46-7.45), expunerea la sex feminin caz index (OR = 2.75, 95%CI = 1.25-6.08), expunerea la mama cu tuberculoză (OR = 3.82, 95%CI = 1.44-10.14), viață în spațiu aglomerat la domiciliu (OR = 2.63, 95%CI = 1.18-5.85), expunerea la tatăl cu tuberculoză (OR = 2.55, 95%CI = 1.19-5.46) [31].

Incidența tuberculozei variază în funcție de vârstă. În Africa, maladia afectează în primul rând persoanele cu vârsta între 12 și 18 ani și adulții tineri [93]. Totuși, în țările în care ratele de incidență au scăzut considerabil (cum este cazul Statelor Unite), tuberculoza afectează îndeosebi persoanele în vârstă și persoanele cu un sistem imunitar deficitar [6, 68, 94, 95].

Wood R., și coaut., în 2012, a determinat, că numărul de contacte sociale întâlnite în copilărie și în adolescență a crescut constant cu înaintarea în vârstă, în Africa de Sud. Astfel, 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, raportate în această comunitate [27].

În studiul realizat de Gazetta C. și coaut., (2006) au fost identificate 122 cazuri de TB. Vârsta persoanelor care au contactat cu sursa de infecție a fost cuprinsă între 0-19 ani în 42 cazuri (25,3%), în 44 cazuri (25,5%) vârsta a fost mai mare de 50 ani, iar în 73 cazuri (44%) vârsta a fost cuprinsă între 20-49 ani. Printre contactele examinate 41 (24,7%) au fost copiii bolnavilor, 29 (17,5%) au fost partenerii lor, 22 (13,2%) au fost frați și 15 (9,1%) au fost mamele lor. În studiul respectiv s-a determinat, că 3 (1,8%) din persoanele ce au contactat cu sursa de infecție au

dezvoltat boală, iar 163 (89,2%) au fost asimptomatici [96]. Acest studiu a identificat un număr semnificativ de persoane care, din cauza contactului cu sursa de infecție, au prezentat un risc înalt de a fi infectate, cum se poate observa, în general, la copiii bolnavului (24,7%). La analiza cazurilor de contact a copiilor cu sursa de infecție, s-a observat că părinții au fost cea mai frecventă sursă de infecție. Printre copiii care au contactat cu mai mult de o sursă de infecție, 35,3% s-au infectat de la mamă iar, 12,4% s-au infectat de la tată [97]. Persoanele de contact care erau căsătoriți sau trăiau în concubinaj au reprezentat a doua categorie care avea o șansă mare de infecție (17,5%). Riscul de a dezvolta TB la o persoană a cărui partener de viață suferă de TB este de 2-40 ori mai mare decât în populația generală, ceea ce ne permite să afirmăm, că un contact cât mai apropiat de sursa de infecție mărește șansa de transmitere a *M. tuberculosis* [32]. Riscul de dezvoltare a TB la un individ infectat nu depinde numai de vârsta individuală și de durata de timp care a trecut după infectare, dar și de statutul bacteriologic a sursei de infecție [34]. Intensitatea contactului este una din cauzele întâlnite în țările slab dezvoltate și anume numărul mare de membri în familie, spații de locuit mici și umede, cu ventilație insuficientă.

Copiii care contactează zilnic cu un bolnav de TB, care le este rudă, au un risc ridicat de infecție cu *M. Tuberculosis* și dezvoltarea tuberculozei [98]. Pothukuchi M., și coaut., în 2011, a realizat un studiu operațional de cercetare pentru a estima numărul de persoane (cu vârsta de 6 ani) ce au contactat cu un caz nou de TB în cadrul familiei. În studiu au fost incluși 825 pacienți cu TB. Au fost înregistrați 172 copii cu vârsta de 6 ani, care au contactat cu bolnavul în cadrul familiei, dintre care 116 (67,5%) copii au fost verificați dacă sunt infectați cu *M. Tuberculosis*. Nici unul dintre copii nu a fost depistat cu TB. Autorii menționează, că 97 (84,0%) copii erau incluși în programul de tratament preventiv cu izoniazidă. Astfel, determinându-se că un tratament preventiv cu izoniazidă la copii cu vârsta de 6 ani scade la minim riscul de infecție cu TB [98].

Morrison J. și coaut., (2008) a relevat o prevalență a infecției cu TB de 40,0% la copiii cu vârsta sub 15 ani [15]. Un studiu transversal în India a raportat că doar 31 din 220 (14,0%) copii cu vârsta de peste 14 ani care locuiesc cu un adult bolnav de TB au fost verificate pentru TB [99]. Un randament mai mare de 52% a fost raportat de Tornee S., și coaut., într-un studiu prospectiv în Thailanda [100].

Studiul realizat de Batra S., și coaut., în 2012, a analizat 1994 cazuri cu TB la adulți înregistrate în familii care au contactat cu 6613 copii (<15 ani). Astfel, din totalul de copii 121 (1,8%) (89 fete și 32 băieți) au fost diagnosticați cu TB, care aveau vârsta de 11-14 ani. Cea mai frecventă sursă de infecție la copii a fost mama (42,1%), urmată de soră (25,6%), frate (22,3%) și tată (14,9%) [101]. Există ipoteza că frecvența mai mare a bolii în rândul fetelor poate reflecta rata nutrițională joasă din această regiune, ceea ce le face mai vulnerabile la boli [102]. Studii

anterioare au raportat frecvența relativ mai mare a TB la copii de sex feminin [103]. Însă alte studii remarcă frecvență înaltă de dezvoltare a tuberculozei la băieții din focarul intradomiciliar și alți factori determinanți ca lipsa imunizării BCG, subnutriția și intensitatea ridicată a contactului în transmiterea infecției TB la copiii din focarul intradomiciliar [104].

Shadrach BJ, și coaut., (2021) de asemenea, menționează printre factorii de risc asociați cu dezvoltarea TB vârsta mai mică de 18 ani, genul masculin, fratele caz index, malnutriție și statutul socioeconomic scăzut [105].

Incidența tuberculozei a fost asociată cu pacientul cu caz index de vârstă preșcolară (<5 ani; raportul de risc ajustat 4,15 [IC 95% 3,26–5,28]) sau cu tuberculoză pulmonară (2,84 [2,55–3,17]) [76].

Unele studii remarcă un risc mai scăzut pentru dezvoltarea tuberculozei la adulții din focarele intradomiciliare (1,9%) [29]. Sia I., și coaut., (2010) remarcă vârsta de peste 50 de ani un factor de risc independent asociat cu dezvoltarea tuberculozei [30]. Un risc înalt se remarcă și printre contacții HIV pozitivi comparativ cu contactele seronegative (23% față de 3,3%) [19]. Însă statutul HIV a contacților nu este cunoscut în majoritatea studiilor.

Frecvența deferită a infecției la diferite vârste se datorează numărului mare de persoane ce au contactat cu bolnavul cât și riscul de infectare a acestora în complex cu vârsta sursei de infecției. Rolul vârstei în contagiozitate este un aspect important. Printre diferitele ipoteze ce explică efectul vârstei în contagiozitate ar putea fi, mai curând, conceptele culturale la diferite grupe de vârstă decât o influență a factorului biologic [106, 107].

Migrația umană facilitează răspândirea bolilor infecțioase [108]. Cu toate acestea, se știe puțin despre contribuția migrației la răspândirea tuberculozei. Fofana, AM., și coaut (2023) au studiat contribuția migrației la răspândirea tuberculozei în Africa de Sud în perioada ianuarie 2011-iulie 2017. Inițial, autorii, au utilizat modelele de migrație la persoanele cu tuberculoză diagnosticată în laborator și au analizat predictorii demografici. Apoi au cuantificat impactul migrației între municipalități asupra incidenței tuberculozei în modelele de regresie la nivel de municipalitate. Migrația a fost cel mai frecventă la vârstele 20-39 de ani și ratele au fost similare pentru bărbați și femei. În modelele de regresie la nivel de municipalitate, fiecare creștere cu 1% a prevalenței tuberculozei ajustată în funcție de migrație a fost asociată cu o creștere cu 0,47% (IC 95%: 0,03% până la 0,90%) a incidenței tuberculozei sensibile la medicamente doi ani mai târziu, chiar și după controlul pentru prevalența inițială [109].

Diriba K, și coaut. (2022) relatează, că sexul participanților la studiu nu a avut nici o asociere cu dezvoltarea TB. În ambele cazuri (41,6%) caz cu TB și lotul de control (39,9%) persoane fără TB, majoritatea participanților la studiu se aflau în intervalul de vârstă 30-44 ani.

Acest lucru este în conformitate cu diferite studii efectuate în Etiopia, unde majoritatea cazurilor au fost în acest interval de vârstă. De asemenea, venitul scăzut a fost unul dintre factorii care contribuie la dezvoltarea tuberculozei. Sărăcia poate duce la o alimentație deficitară, care poate fi asociată cu modificări ale funcției imunitare, care pot duce la condiții de viață supraaglomerate. Autorii au constatat că pacienții cu TB care dețin unul dintre factorii ce contribuie la dezvoltarea TB nu aveau studii (erau analfabeți). Aceștia aveau mai multe șanse de a dezvolta TB în comparație cu pacienții care aveau un fundal educațional. Majoritatea comunităților care trăiesc în țările în curs de dezvoltare au un nivel scăzut de cunoștințe despre TB. Nivelul scăzut de cunoștințe despre TB poate duce la complicații și rezultate mai proaste în materie de sănătate, crescând transmiterea și întârzierea comportamentului de căutare a sănătății, lipsa aderenței, ducând la MDR, eșecul tratamentului și complicații ale bolii și deces [110].

Fumatul, de asemenea, s-au dovedit a fi factor care contribuie la dezvoltarea tuberculozei. Dezvoltarea TB a fost direct asociată cu afectarea răspunsului imun și cu multiple defecte ale celulelor imune. Fumatul are ca rezultat, de asemenea, modificări histologice la nivelul tractului respirator inferior, inclusiv inflamație peribronșică, fibroză, îngroșare a intimaliei vasculare și distrugerea alveolelor. Acest lucru poate avea ca rezultat funcția anormală a epitelului și clearance-ul ciliar deteriorat al substanțelor inhalate. Perturbarea mecanică a funcției cililor și efectele hormonale ar putea apărea, de asemenea, secundar fumatului. Totodată, autorii menționează că dezvoltarea TB a fost mai mică la acei participanți la studiu care au fost vaccinați pentru BCG decât la cei care nu au fost vaccinați. Vaccinul BCG este unul dintre cele mai utilizate pe scară largă dintre toate vaccinurile actuale pentru nou-născuți și sugari în țările în care face parte din Programul național de imunizare a copiilor [110].

Rezultatele obținute de Laghari M., și coaut. (2019) într-un studiu transversal prospectiv în care s-a studiat 2397 de membri ai familiei, cu media de 5 persoane/familie, care îngrijeau de 508 copii cu TB activă aflați în tratament. Dintre membrii familiei, 223 (9,3%) au fost testați pe baza simptomelor și 35 (15,7%) dintre aceste contacte au fost diagnosticați cu TB, inclusiv 30 de copii cu vârsta ≤ 14 ani. În total, 19 (54,3%) cazuri de TB pulmonară BAAR negativ și 7 (20%) cazuri cu TB pulmonară, BAAR pozitiv au fost identificate în rândul adulților și copiilor. Analiza multivariată a evidențiat fumatul și contact de > 18 h cu cazul de TB ca factori de risc semnificativi statistic ai tuberculozei în rândul îngrijitorilor copiilor cu TB [111].

Siddalingaiah N., și coaut. (2023) enumeră contactul cu cazuri cunoscute de TB, expunerea la fum, supraaglomerare în case ca factori de risc și asocierea lor cu tuberculoza pediatrică și condiții precare ale gospodăriei [112]. Alt studiu remarcă emisie înaltă de micobacterie,

nerespectarea regimului sanitar și igienic, prezența în focar a persoanelor susceptibile la TB ca factori de risc înalt de dezvoltare a TB [113].

Screening-ul și monitorizarea permanentă a copiilor ce contactează în cadrul familiei cu sursa de infecție ar putea reduce morbiditatea și mortalitatea din cauza TB în rândul copiilor [51, 114]. Prevenirea progresiei infecției tuberculoase prin inițierea precoce a unui tratament preventiv și identificarea, cât mai devreme, a persoanelor ce au contactat cu sursa de infecție ar permite identificarea cauzei și reducerea infecției [115].

Un studiu prospectiv, realizat în Uganda, care a inclus 1206 contacte intradomiciliare din 302 cazuri index cu tuberculoză, a identificat 76 (6,0%) de cazuri secundare de tuberculoză. Dintre aceste cazuri, 51 au fost identificate în cadrul evaluării de bază, cazuri co-prevalente și 25 dezvoltate în timpul supravegherii. Comparativ cu cazurile index, cazurile secundare mai des s-au prezentat cu formă limitată a tuberculozei. Riscul de dezvoltare a tuberculozei la contacti a fost mai înalt printre copii mici decât adulți (10% față de 1,9%) și printre virusul imunodeficienței umane seropozitivi decât contactele seronegative (23% vs. 3,3%). Factorii de risc ale gazdei nu au putut fi complet separați de efectele factorilor de risc de mediu, sugerând că o gospodărie poate reprezenta un sistem complex a riscurilor de interacțiune pentru tuberculoză [37]. Alt studiu relatează printre predictorii dezvoltării tuberculozei pulmonare, confirmate bacteriologic, în rândul contactilor intradomiciliari au fost căsătoriții și consumul mai puțin de trei mese pe zi [33].

Velen K., și coaut. (2021) menționează, 214 cazuri din 1254 contacte intradomiciliare au dezvoltat tuberculoză timp de 3 ani de supraveghere în 8 provincii din Vietnam. Autorii relatează că cazurile au avut o vârstă medie mai mare decât contactele de control (39 vs 32 de ani), proporția de bărbați a fost mai mare în rândul cazurilor de TB față de contactele de control (59,4% vs 40,4%), cazurile au raportat o proporție mai mare a episoadelor anterioare de TB (9,4% față de 2,5%). Diabetul zaharat a fost mai frecvent în rândul cazurilor de TB decât în rândul cazurilor control (8,4% vs 2,4%). O proporție mică de cazuri de TB au raportat că fumează curent în comparație cu persoanele de control (70,1% față de 87,0%). Prin urmare, autorii evidențiază următorii factori de risc de dezvoltare a TB, după cum urmează: genul masculin, mediul urban, fumatul curent, diabetul zaharat, TB în anamneză, de asemenea, menționează tusea mai mult de 2 săptămâni la cazul index [67]. Alte studii nu relatează diabetul zaharat, malnutriția, consumul de alcool sau fumatul ca factori de risc al infecției tuberculoase [68].

Krishnamoorthy Y (2021) au studiat 538 de gospodării din care au fost recrutați 1523 de membri ai gospodăriilor. Vârsta medie a contactilor intradomiciliari a fost de $45,2 \pm 13,7$ ani. Numărul mediu de membri ai unei familii din focarele intradomiciliare era de 2-3 persoane. Autorii remarcă o prevalență a infecției tuberculoase înaltă în 52,6% în rândul contactilor. De asemenea,

au demonstrat o rată semnificativ mai mare a pozitivității infecției tuberculoase în rândul persoanelor la vârsta mai mare de 19 ani și peste și printre cei care împart un pat cu cazul index. În lucrare se remarcă că persoanele subclinice, fără tuse, cuprind 40% - 79% din cazurile confirmate microbiologic. Astfel, absența tusei nu trebuie considerată lipsă de infectivitate, iar măsurile stricte de carantină la domiciliu, evitarea contactelor în special în timpul orelor pasive petrecute în domiciliu ar putea fi benefice în întreruperea lanțului de transmitere la nivel de gospodărie [68].

Autorii unui studiu menționează o rată de 1,4% dintre contactele de familie au fost raportate cu TB în perioada de urmărire în medie de 3 ani, fiind cu o incidență a TB în rândul contactelor din focarul intradomiciliar de TB mai mare decât cea a populației generale. Cu infecție tuberculoasă au fost confirmați 24,9% de contacti intradomiciliari. Membrii familiei pacienților cu TB sunt expuși unui risc crescut de TB din cauza contactului apropiat cu cazul index, a frecvenței mari de expunere și a perioadei lungi de expunere. Acest lucru sugerează că contactele intradomiciliare reprezintă un element important al controlului și gestionării tuberculozei [116].

Alt studiu relatează, că tuberculoză pulmonară și gradul de emisie a *M. tuberculosis*, este cauzată de mai mulți factori de risc. Printre cei mai importanți se numără: vârsta tânără și numărul maxim de ore petrecute cu orice contact cu cazul index (acesta fiind cu tuse), consum de droguri, cheltuieli mai mici pentru alimente. Printre alți factori de risc sunt copiii, contactele adulte cu greutate mică (indicele de masă corporală $<20,0 \text{ kg/m}^2$), contacte adulte din familie care au suferit anterior de tuberculoză. Contactii din focarele intradomiciliare de tuberculoză, în care cazul index era mai tânăr de 20 de ani, au avut cel mai mare risc de a dezvolta tuberculoză, iar în cazurile cu caz index de 50 de ani sau mai mult au avut cel mai scăzut risc de tuberculoză, posibil pentru că acești pacienți prezintă mai frecvent simptome atipice și pentru că persoanele în vârstă ar putea fi mai frecvent izolate atunci când sunt bolnave [117].

1.4. Aspecte microbiologice ale cazurilor de tuberculoză dezvoltate în focar

Procentul mic de cazuri de frotiu pozitiv identificate la persoanele ce au contactat cu pacienții ce sufereau de TB a sugerat, că desfășurarea tratamentului preventiv a acestor persoane ar reduce cu 12,5% incidența TB în această populație. În multe țări, pacienții cu TB sunt îngrijiți de rude (care sunt, prin urmare, expuse unui risc major de infectare), în consecință, aceste persoane ar trebui supuse unui control medical periodic, terapie preventive și, să li se ofere informații despre educația pentru sănătate [88].

Tuberculoza multi-drog rezistentă (TB-MDR) nu este elucidată pe deplin iar transmiterea ei prin intermediul contactelor în cadrul familiei ar putea reprezenta o țintă de întrerupere a transmisiei ei [118]. Cazurile cu tuberculoză multi-drog rezistentă sunt în creștere, iar rezistența este din ce în ce mai extinsă, fapt care face această formă de tuberculoză o amenințare mortală.

Singla și coaut., în 2011, au analizat profilul *M. tuberculosis* printre persoanele ce au contactat cu un bolnav TB-MDR caz nou în cadrul familiei. În perioada 2005-2008, au fost depistați 92 pacienți cu TB, dintre care 58 pacienți caz nou prezentau rezistență la medicamente. Din cele 302 persoane ce au contactat cu cazul nou, 16 (5,29%) au dezvoltat TB: 9 cazuri de TB pulmonară și 7 cazuri de TB extrapulmonară, 2 (0,66%) cazuri au prezentat rezistență la medicamente [119].

Saunders MJ., și coaut. (2020) nu au observat un risc crescut de tuberculoză în focarele intradomiciliare cu caz index afectat de tuberculoză rezistentă la rifampicină [117].

Cu privire la spectrul de rezistență a *M. tuberculosis* în cazurile secundare sunt câteva publicații în care este relatat spectrul în cazurile de TB-MDR secundare.

Discordanța sensibilității față de cazul index sugerează eventuala transmitere extradomiciliată. 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 care au remarcat că transmisia de tulpini nu este neapărat direct din cazul index din familie, dar mai degrabă că transmiterea este din comunitate [35].

Introducerea metodelor de tipizare moleculară, în anii 1990, pentru a studia epidemiologia tuberculozei a îmbunătățit semnificativ posibilitățile de cuantificare a transmiterii *M. tuberculosis* în diferite medii umane. Investigațiile epidemiologice moleculare efectuate în cadrul focarelor intradomiciliare, realizate de Lalor MK, și coaut. (2017), în rezultatul genotipării tulpinii de *M. tuberculosis* pentru a identifica cazurile intradomiciliare cu transmitere recentă a determinat, că 25% dintre cazurile de TB intradomiciliare au avut tulpini discordante, care confirmă că TB nu e transmisă intradomiciliar [120]. Studiul populațional al tuberculozei din 2009 până în 2015 într-o comunitate din Brazilia, a investigat factorii de risc asociați cu transmiterea TB. Izolatele de *M. tuberculosis* au fost genotipate prin IS6110-RFLP (polimorfism de lungime a fragmentului de restricție) și prin spoligotipare. Majoritatea contactelor raportate (76,0%) au fost identificate intradomiciliar, dar cea mai mare parte a grupării genetice a *M. tuberculosis* a avut loc extradomiciliar (79,0%). Factorii de risc individuali asociați cu gruparea genetică au fost supraaglomerarea internă ([OR]: 6,10; [IC] 95%: 1,50-24,88) și clasa socială scăzută (OR: 3,72; 95% CI: 1,00-13,98) [121].

Din 456 de contacte casnice din 93 de cazuri index de TB din focarele intradomiciliare. Pe parcursul perioadei de studiu, autorii au identificat 29 (6,4%) dintre contacte, care au dezvoltat tuberculoză pulmonară, a fost confirmată bacteriologic. Printre acestea 13 (2,9%) au fost pozitive pentru MTB/RIF GeneXpert, 18 (3,9%) au fost pozitive pentru MTB-cultură și patru (0,9%) au fost pozitive pentru frotiul de spută [33].

Un studiu realizat cu scopul de a investiga transmiterea TB în cadrul a 35 familii a determinat, că în 31 (89%) familii cuprinzând un număr de 69/78 pacienți au fost izolate tulpini identice de *M. tuberculosis*. Genotipurile cele mai răspândite a *M. tuberculosis* atât în Polonia cât și în Europa [119] sunt ST50 și ST53. Aproape 1/3 din tulpinile de *M. tuberculosis* erau noi și nu au fost găsite în altă populație, sugerind specificitatea populațională. Acest studiu a demonstrat importanța familiei și comunității în transmiterea infecției, aceasta fiind un focar al infecției, ceea ce ne determină să afirmăm că este necesar de a practica screening-ul familiilor ce au contactat cu pacienții cu TB. O astfel de strategie de screening ar permite să rupă lanțul transmiterii TB, prin identificarea rapidă și efectivă a cazurilor index de TB și a celor secundare dezvoltate în familie [122]. Cui Z. și coaut. (2019) au relatat transmisibilitatea puternică a tulpinilor familiei genotipului Beijing și rolul important al acestui genotip în transmiterea tuberculozei în focarul intradomiciliar [37], care nu a fost confirmată prin rezultatele obținute și de alți autori [36].

Huang CC., și coaut. (2020) menționează, că copiii expuși la tulpini din familia Beijing a *M. tuberculosis* au avut mai multe șanse de a se infecta și a progresa la TB decât cei expuși la alte tipuri de tulpini și nu au observat aceste efecte în rândul contactelor adulte [123].

Mai multe studii, realizate în Vietnam, raportează că tulpinile Beijing reprezintă cea mai mare proporție de cazuri incidente la persoanele cu vârsta sub 20 de ani și prevalența tulpinilor Beijing scade odată cu creșterea în vârstă [124, 125]. În Iran, Erie H. și coaut. (2017), în mod similar, demonstrează că 27,0% dintre pacienții cu vârsta <20 de ani au fost infectați cu tulpini Beijing și că prevalența tulpinilor Beijing în rândul pacienților cu vârsta > 20 de ani a fost de 13,0% [126]. Liu Y și coaut. (2018) relatează că familia genotipului Beijing a fost genotipul dominant (83,3%) printre izolatele de *M. tuberculosis* cu predominare în rândul bărbaților și persoanelor din grupa de vârstă 45-64 ani. Tulpinile *M. tuberculosis* cu genotip non-Beijing mai frecvent au fost determinate în rândul celor peste 65 de ani [127]. Un alt studiu realizat în sudul Chinei a demonstrat că 66,0% dintre tulpinile studiate au fost din familia genotipului Beijing. Nu remarcă nici o diferență statistică între tulpinile de genotip Beijing și non-Beijing cu privire la sexul pacientului, vârsta, locul de reședință și istoricul tratamentului [128]. Rezultatele de sensibilitate au demonstrat, că frecvența rezistenței la H în rândul tulpinilor genotipului Beijing a fost semnificativ mai mică decât în rândul tulpinilor genotipului non-Beijing [127]. Un studiul

relatează o prevalență a rezistenței la medicamente mai mare în genotipul Beijing decât în tulpinile genotipului non-Beijing, însă fără o diferență semnificativă [128].

Unele studii relatează că genotipul Beijing a cazurilor index nu au fost asociate în mod independent cu creșterea infecției tuberculoase sau tuberculoză activă în rândul persoanelor de contact în comparație cu tulpinile non-Beijing, și nu avea legătură cu rezistența la medicamente [72].

Luo D, și coaut (2022) au comparat diferențele în caracteristicile demografice și modelele de rezistență la medicamentele antituberculoase între tulpinile familiei Beijing și non-Beijing în provincia Jiangxi, China. De asemenea, au explorat asocierea ratei de grupare cu genotipul Beijing al *Mycobacterium tuberculosis* și au obținut dominarea genotipului Beijing (78,16%). Autorii relatează o rată de transmisie recentă de 31,54% (452/1433). Tulpinile genotipului Beijing au avut mai multe șanse să se răspândească în rândul cu recidivă a TB, persoanelor cu vârsta mai mică de 50 de ani și personalului din regiunile de nord a teritoriului inclus în studiu. Modelele de rezistență la medicamente nu au arătat diferențe semnificative între izolatele genotipului Beijing și non-Beijing. În plus, au constatat că cazurile HIV pozitive au avut o rată de grupare mai mică. Rezultatele autorilor au indicat că cazurile cu recidivă și persoanele cu vârsta sub 50 de ani aveau mai multe șanse de a fi infectate cu genotipul Beijing de *M. tuberculosis* [172].

Un studiu realizat în China remarcă 30,8% (304 din 988 de izolate clinice), au avut tulpini non-Beijing de *M. tuberculosis*. Vârsta medie a pacienților cu tuberculoză cu o tulpină a familiei non-Beijing a fost de 45,7 ani (interval, 18 până la 87 de ani) nu a fost semnificativ diferită de vârsta medie a pacienților cu tuberculoză cu o tulpină a familiei Beijing care a fost 48,9 ani (interval, 15 până la 98 de ani). Proporția de bărbați dintre pacienții cu tuberculoză cu o tulpină non-Beijing de *M. tuberculosis* (73,8%) nu a diferit de proporția de bărbați dintre pacienții cu tuberculoză cu o tulpină de familie Beijing (74,4%). De asemenea, autorii remarcă procent variat de tulpini non-Beijing în diferite zone geografice: 45,9% dintre tulpinile izolate din Sichuan au fost tulpini non-Beijing, în timp ce 20,6% dintre tulpinile izolate din provincia Shandong au fost tulpini non-Beijing [73].

Liu Q., și coaut. (2020) au studiat asocierea genotipului izolatelor de *M. tuberculosis* cu rezultatul tratamentului. În rezultat, au demonstrat, că pacienții infectați cu genotipul Beijing au avut mai multe șanse de a avea rezultate nefavorabile ale tratamentului, cu OR de 2,04. OR cumulat a fost de 2,33 pentru reinfecție, 2,36 pentru recidivă și, respectiv, 2,62 pentru eșecul tratamentului. Analiza subgrupurilor a demonstrat, că genotipul Beijing a fost un factor de risc semnificativ pentru rezultatele nefavorabile ale tratamentului la asiatici (OR: 2,28), sau la pacienții cu TB susceptibili la medicamente (OR: 2,11) sau pacienților cu tuberculoză multidrogrezistentă [130].

Totalizând datele din literatura de specialitate pe marginea temei abordate se deduce că în sursele accesibile este insuficientă și contradictorie informație cu privire la particularitățile tuberculozei dezvoltate în focarul de tuberculoză, spectrul de rezistență a *M. tuberculosis* și structurii focarului.

Astfel, problema științifică spre soluționare 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 de tuberculoză intradomiciliar.

1.5. Concluzii la capitolul 1

1. Publicațiile dedicate analizei cazurilor co-prevalente și incidente dezvoltate în focarul intradomiciliar de tuberculoză în raport cu cazul index, în special cazul de TB-MDR, și a cazului index respectiv, sunt relativ puține în special, cele ce ar proveni din țările cu povară înaltă a TB-MDR din Europa de Est și Asia Centrală.
2. 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.
3. 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, după cum urmează: regiunea de **nord** - Florești, Dondușeni, Glodeni, Rîșcani, Soroca, Drochia, Sîngerei, Briceni, Edineț, Fălești, mun. Bălți; **centru** – Orhei, Hîncești, Nisporeni, Telenești, Rezina, Șoldănești, Ialoveni, Strășeni, Calarași, Ungheni, Criuleni, Anenii-Noi, Dubăsari/Cocieri; **sud** – Taraclia, Cimișlia, Căușeni, Leova, Cahul, Ștefan-Vodă, Cantemir, Comrat.

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.

Loturile de studiu și persoanele sănătoase din focarele intradomiciliare de tuberculoză au fost recrutate conform criteriilor de includere/excludere, în baza chestionarului (Anexa 1), întocmit la începutul studiului, care conține întrebări închise cu răspuns unic și întrebări deschise care vizează date cu privire la structura focarelor intradomiciliare de tuberculoză, durata de dezvoltare a tuberculozei, aspecte medico-sociale de dezvoltare a tuberculozei în focarele intradomiciliare. Chestionarul a fost aprobat de către Comitetul de Etică (pr.-verb. nr. 24 din 13.03.2017) al IMSP Institutul de Ftiziopneumologie "Chiril Draganiuc". În scopul identificării existenței unor neclarități în interpretarea de către participant a întrebărilor, chestionarul a fost pre-testat pe un număr de 9 cazuri index de tuberculoză, 8 cazuri secundare de tuberculoză și 11 persoane sănătoase din focarul intradomiciliar de tuberculoză. Participanții au completat chestionarul și au confirmat claritatea formulării întrebărilor și a răspunsurilor care suscită. Forma finală a chestionarului a fost supus testării pe un număr de 23 cazuri index de tuberculoză, 21 cazuri secundare de tuberculoză și 26 persoane sănătoase din focarul intradomiciliar de tuberculoză.

Acordul informat a fost obținut de la participanți în forma scrisă. Pentru copii din familie acordul informat a fost obținut de la un părinte. Studiul a fost aprobat de către Comitetul de Etică (proces verbal nr. 24 din 13.03.2017) al IMSP Institutul de Ftiziopneumologie "Chiril Draganiuc".

Obiectivul 1 și 2

Tipul cercetării: Studiu descriptiv, analitic, de tip caz-control focusat pe analiza structurii focarelor intradomiciliare de tuberculoză, particularităților clinice, de evoluție, formă și durata dezvoltării tuberculozei la cazurile co-prevalente/incidente de TB în raport cu cazul index cu TB.

Subiecții cercetării:

- cazul index de TB (lotul de bază)
- cazul secundar (caz co-prevalent/caz incident) (lotul control 1)
- contactii intradomiciliari (lotul control 2)

Volumul lotului de cercetare: cazul index de TB – 280; caz secundar de TB – 368, inclusiv, caz co-prevalent – 139 și caz incident - 229 și contactii intradomiciliari – 640.

Variabile studiate: structura focarului, caracteristicile demografice, particularităților clinice, de evoluție, formă și durata dezvoltării tuberculozei a cazurilor co-prevalente/incidente de TB în raport cu cazul index.

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)
- acordul subiectului de a participa în studiu

Criterii de excludere

- solicitarea subiectului cercetării de a fi exclus din studiu

Modalitatea de acumulare a materialului de cercetare: retro- și prospectivă. În cercetare au fost incluse toate focarele intradomiciliare de tuberculoză înregistrate în Republica Moldova, 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.

Obiectivul 3

Tipul cercetării: studiu analitic, de tip caz-control întru studierea particularităților medico-sociale a cazurilor index cu TB și persoanele sănătoase din focarele de tuberculoză.

Subiectul de cercetare:

- cazul index de TB (lotul de bază)
- sănătoși (conacți 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) [161].

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 (conacți 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.

Variabile studiate: caracteristicile medico-sociale a cazurilor index de tuberculoză și a persoanelor sănătoase din focarul intradomiciliar de tuberculoză.

Criterii de includere:

Caz index

- TB confirmată
- acordul subiectului de a participa în studiu

Caz sănătos

- persoane sănătoase din focarul intradomiciliar de tuberculoză
- TB exclusă prin examen clinico-radiologic și microbiologic a TB
- cunoașterea cazului index
- acordul subiectului de a participa în studiu

Criterii de excludere

- solicitarea subiectului cercetării de a fi exclus din studiu

Modalitatea de acumulare a materialului de cercetare: retro- și prospectivă, din focarele intradomiciliare de tuberculoză din Republica Moldova, cu o vechime de 5 ani de la diagnosticarea cazului index în raport cu data acumulării materialului.

Obiectivul 4 și 5

Tipul cercetării: studiu focusat pe studierea aspectelor microscopice, a spectrului de rezistență la cazurile secundare de tuberculoză în raport cu cazul index și aspectelor molecular-genetice a *M. tuberculosis* la cazul index din focarele intradomiciliare de tuberculoză.

Subiectul de cercetare:

- cazul index de TB
- cazul secundar de TB

Volumul lotului de cercetare: aspecte microscopice 277 cazuri index și 361 cazuri secundare, inclusiv 136 cazuri co-prevalente și 225 cazuri incidente, studierea spectrului de rezistență a *M. tuberculosis* la 163 cazuri secundare și 138 cazuri index la preparatele antituberculoase de linia I și preparatele de linia II la 54 de cazuri secundare și 32 cazuri index de tuberculoză în raport cu cazul index din focarele intradomiciliare de tuberculoză. Aspectele molecular-genetice a *M. tuberculosis* s-au studiat la 457 de cazuri index.

Variabile studiate: rezultatele testelor microbacteriologice și molecular-genetice a *M. tuberculosis* la cazurile secundare de tuberculoză în raport cu cazul index (microscopică (BAAR), Cultură - mediul lichid (metoda BACTEC MGIT 9) mediul solid Löwenstein-Jensen, teste molecular-genetice - GeneXpert MTB/RIF, Testul GenoType MTBDR *plus* (RIF/INH) și Genotype MTBDRsl, genotiparea izolatelor de *M. tuberculosis*).

Criterii de includere:

Caz index

- TB confirmată
- acordul subiectului de a participa în studiu

Caz secundar de tuberculoză

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

Criterii de excludere

- solicitarea subiectului cercetării de a fi exclus din studiu

Modalitatea de acumulare a materialului de cercetare: retrospectivă, din focarele intradomiciliare de tuberculoză înregistrate în Republica Moldova, în perioada anilor 2012-2016,

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.

Pentru cercetările molecular-genetice a izolatelor de *M. tuberculosis* s-au utilizat tulpinile de *M. tuberculosis* din Banca Națională a *M. tuberculosis* din Laboratorul Național de Referință în microbiologia tuberculozei, IMSP Institutul de Ftiziopneumologie “Chiril Draganiuc”, izolate în perioada anilor 2009-2016.

Examinarea loturilor de studiu și a persoanelor sănătoase s-a efectuat 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) [49, 71, 131]. Design-ul studiului este prezentat în fig. 2.1.

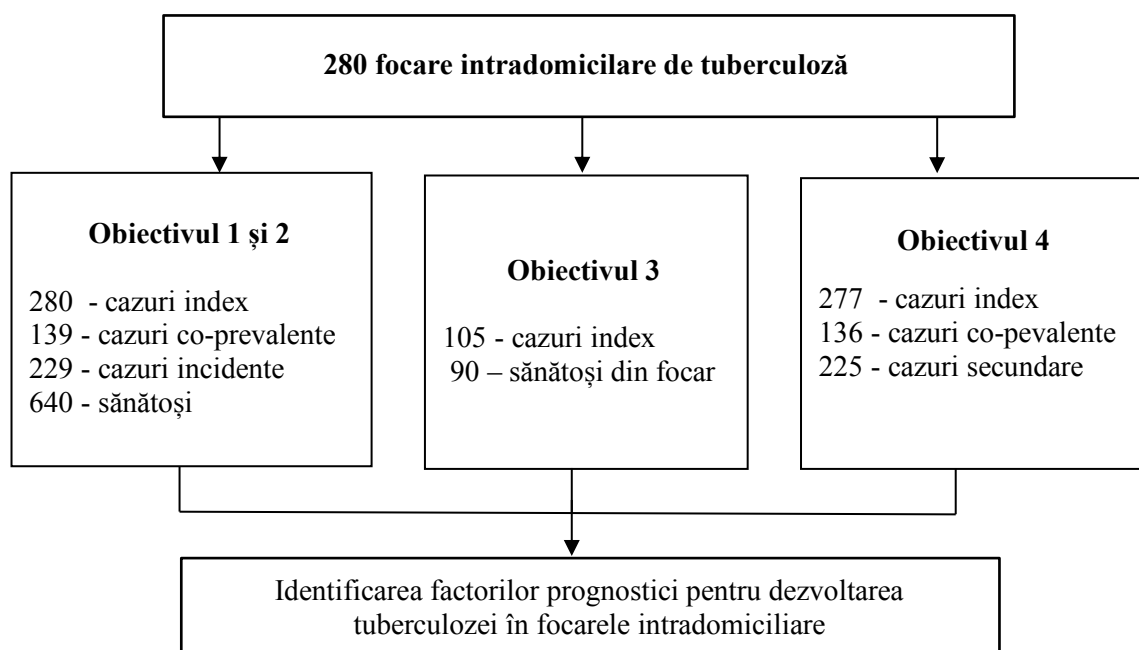


Figura 2.1. Design-ul studiului

Definiții

Tuberculoza pulmonară – caz de tuberculoză confirmat bacteriologic sau diagnosticat clinic cu leziuni ale parenchimului pulmonar, arborelui traheo-bronșic sau laringelui. În corcondanță cu definițiile OMS, cazul cu două sau mai multe localizări, dintre care cel puțin una este pulmonară, va fi notificat cu tuberculoză pulmonară, iar celelalte localizări vor fi indicate localizări secundare.

Caz nou – pacientul care nu a luat niciodată tratament cu medicamente antituberculoase în asociere pe o perioadă mai mare de o lună.

Recidivă - Pacientul care a urmat anterior tratament antituberculos și a finalizat tratamentul recent cu rezultatul „vindecat” sau „tratament încheiat”, actualmente fiind diagnosticat cu un nou episod de tuberculoză evolutivă.

Caz de TB depistat post-mortem - bolnavii decedați de TB, cu diagnosticul de TB stabilit post-mortem.

Pierdut din supraveghere – pacientul care a întrerupt administrarea tratamentului antituberculos pentru două luni consecutiv sau mai mult din durata tratamentului.

Eșec - Pacientul cu tuberculoză care rămâne sau devine pozitiv la examennul sputei (microscopie și/sau cultură) la 5 luni sau mai târziu de tratament.

Tubercuoza monorezistentă – rezistență la un singur medicament antituberculos de linia întâi.

Tuberculoza polirezistentă – rezistență la două sau mai multe medicamente antituberculoase de linia întâi (cu excepția Isoniazidei și Rifampicinei în combinație).

Tuberculoza cu rezistență la Rifampicinum – rezistență la Rifampicinum determinată prin metodele fenotipice sau genotipice cu sau fără rezistență la alte medicamente antituberculoase. Include orice tip de rezistență la Rifampicinum: mono-, poli-, MDR sau XDR TB.

Tuberculoza multidrogrezistentă – rezistență la Isoniazidă și Rifampicinum în combinație însoțită sau nu de rezistență la alte medicamente.

Tuberculoza drogrezistentă extinsă – rezistența la oricare dintre fluorochinolone și la cel puțin unul dintre preparatele injectabile de linia a doua utilizate în tratamentul tuberculozei (Capreomicinum, Kanamicinum, Amikacină), adițională la tuberculoza multidrogrezistentă.

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 MBT. Un caz index este cazul în jurul căruia este centrată examinarea contactilor (dar nu este neapărat cazul-sursă) [131].

Caz secundar - caz de tuberculoză diagnosticat cu tuberculoză activă după diagnosticarea cazului index [19, 132, 133].

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 [19, 132, 133].

Caz incident- caz de tuberculoză diagnosticat cu tuberculoză activă după 2 luni de la data diagnosticării cazului index [19, 132, 133].

Gradul de rudenie a fost apreciat conform L E G II Codul familiei Nr.1316-XIV din 26.10.2000, (MO al RM nr.47-48/210 din 26.04.2001), capitolul 9. Art. 45. Rudenia și afinitatea [134].

2.2. Metode de investigare

Pentru depistarea *M. tuberculosis* și determinarea sensibilității sau utilizat următoarele examene microbiologice, culturale și molecular-genetice de laborator [135].

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

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

2. Metode culturale:

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

3. Metode molecular-genetice:

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

2.2.1. Examenе microscopice pentru depistarea *M. tuberculosis* acido-alcoolo-rezistente

Metoda de colorare Ziehl-Neelsen (metoda clasică) – metodă pentru depistarea micobacteriilor acidorezistente, care este compusă din 3 etape: colorarea frotiului din spută cu carbolfuxină bazică (cu încălzire), decolorare și recolorare cu albastru de metilen (tab. 2.1.).

Tabelul 2.1. Modul de gradație a rezultatelor microscopiei metoda Ziehl-Neelsen

Număr BAAR	Rezultat	Gradare	Număr c/m necesar de examinat
0 BAAR în 100 de câmpuri microscopice	Negativ	-	100
1 - 9 BAAR în 100 de câmpuri microscopice	Pozitiv	Se notează numărul de bacili	100
10 - 99 BAAR în 100 de câmpuri microscopice	Pozitiv	1+ Slab Pozitiv	100
1-10 BAAR în fiecare câmp microscopic	Pozitiv	2+ Moderat Pozitiv	50
> 10 BAAR în fiecare câmp microscopic	Pozitiv	3+ Intens Pozitiv	20

Rezultatele microscopiei conțin informație calitativă și semi-cantitativă despre numărul de bacili acido-alcoolo-rezistenți (BAAR) depistați care relatează gradul de contagiozitate al pacientului și severitatea maladiei (tab. 2.1.)

Microscopia fluorescentă (luminiscentă) pentru examinarea bacililor alcoolo-acido-rezistenți - depistarea microscopică a micobacteriilor cu ajutorul auraminei se datorează afinității acidului micolic din peretele celular al acestora față de substanțele fluorocrome. Prin metoda dată se pot detecta bacili alcoolo- acido-rezistenți, atât viabili, cât și neviabili. Raportarea rezultatelor este prezentată în tabelul 2.2.

Tabelul 2.2. Grila de raportare pentru frotiurile fluorescente

IUATLD/WHO scale	200-250x: O lungime de frotiu=30 câmpuri=300HPF)	400x: O lungime de frotiu=40 câmpuri=200HPF)
Negativ	Zero BAAR / O lungime de frotiu	Zero BAAR / O lungime de frotiu
Scanty	1-29 BAAR / O lungime de frotiu	1-19 BAAR / O lungime de frotiu
1+	30-299 BAAR / O lungime de frotiu	20-199 BAAR / O lungime de frotiu
2+	10-100 BAAR / Un câmp	5-50 BAAR / Un câmp
3+	>100 BAAR / Un câmp	>50 BAAR / Un câmp

2.2.2. Metode culturale

Metoda culturală convențională pe mediul Lowenstein-Jensen (LJ) - izolarea și identificarea *M. tuberculosis* pe medii de cultură solidă. Pentru înregistrarea rezultatelor multiplicării *M. tuberculosis* pe medii de cultură solide se utilizează cuantificarea relatată în tabelul 2.3.

Tabelul 2.3. Cuantificarea creșterii MBT pe mediu Lowenstein-Jensen

Număr colonii	Rezultat calitativ	ZN	TBC ID	Rezultat raportat
0 colonii	Rezultat negativ	Neefectuat	Neefectuat	MBT negativ
1 - 9 colonii	Raportați numărul concret	Pozitiv	MTB	MTB pozitiv (1-9 colonii)
10 - 100 colonii	1+	Pozitiv	MTB	MTB pozitiv (1+)
>100-200 colonii	2+	Pozitiv	MTB	MTB pozitiv (2+)
>200 colonii	3+	Pozitiv	MTB	MTB pozitiv (3+)
Creșterea micobacteriilor altele decât tuberculoase	Pozitiv	Pozitiv	MTB	Pozitiv pentru MBT complex și contaminare
Creșterea micobacteriilor altele decât tuberculoase	Pozitiv	Pozitiv	Negativ	MTB negativ, dar pozitiv pentru alte micobacterii.
Creșterea micobacteriilor altele decât tuberculoase	Pozitiv	Negativ	Nu se efectuează	Contaminare
Contaminate (mediu lichid, mediu detașat)	Contaminat	Nu se efectuează	Nu se efectuează	Contaminare

Metoda de inoculare și cultivare a *M. tuberculosis* în cultură lichidă (BACTEC MGIT 9) - (Mediul lichid Middlebrook 7H) se efectuează cu ajutorul Sistemului MGIT automat (Mycobacteria Growth Indicator Tube – tub indicator de creștere a micobacteriilor), format dintr-un mediu lichid, pentru creșterea rapidă a micobacteriilor.

După identificarea tuburilor semnalate ca pozitive pentru *M.tuberculosis* din medii lichide și solide se efectuează procedura de detecție calitativă a antigenului complexului *Mycobacterium tuberculosis* (MTBc ID) din tuburile BD MGIT și Lowenstein-Jensen cu frotiu ZN din cultură BAAR pozitiv, care detectează următoarele specii ale MTBc: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* și *M. microti*.

Interpretarea și raportarea rezultatelor MTBc ID

1. *Test pozitiv pentru MTBc* (antigen MPT64 prezent). Un rezultat pozitiv indică prezența MTBc.
2. *Test negativ pentru MTBc* (antigen MPT64 nedetectat) – Un rezultat negativ TBcID, BAAR pozitiv indică prezența micobacteriilor altele decât MTBc. Este necesară identificarea ulterioară a tulpinii.
3. *Test invalid*. În acest caz proba trebuie testată din nou cu un alt dispozitiv.

2.2.3. Metode molecular-genetice

Testul Xpert® MTB/RIF - metodă molecular-genetică, bazată pe Reacție de polimerizare în lanț (PCR) în timp real, semicantitativ, pentru diagnosticul in vitro a ADN-ului: MTB Complex din sputa directă sau din sediment, provenită prin inducere sau expectorație.

În speciimenele pozitive pentru MTB Complex determină mutațiile din gena *rpoB*, asociate cu rezistența la Rifampicină, din sputa nativă și decontaminate. Rezultatele sunt interpretate automat de către Sistemul GeneXpert DX prin măsurarea semnalelor de fluorescență și a algoritmului integrat de calcul.

Interpretarea rezultatelor:

1. *MTB Detectat* – a fost detectat ADN *M. tuberculosis* complex, care poate fi cu nivel înalt, mediu, scăzut sau foarte scăzut;

- a) *MTB Detectat, Rezistența la Rifampicină Detectată* – a fost detectată o mutație în gena *rpoB*;
- b) *MTB Detectat, Rezistența la Rifampicină Indeterminată* – va apărea când concentrația MTB a fost foarte mică și nu a fost posibilă determinarea rezistenței la rifampicină;
- c) *MTB Detectat, Rezistența la Rifampicină nedetectată* – lipsa mutației în gena *rpoB*.

2. *Urme MTBc Detectate* - a fost detectat un nivel scăzut de ADN *M. tuberculosis* complex, și nu este posibil de stabilit prezența sau absența rezistenței la rifampicină
3. *MTB Nedetectat* – nu a fost detectat ADN *M. tuberculosis* complex, controlul SPC a întrunit toate criteriile de acceptare. nu a fost detectat ADN *M. tuberculosis* complex, in specimen NU este prezența secvența țintă MTBc și nu a fost posibil de stabilit prezența sau absența rezistenței la rifampicină din cauza intensității insuficiente a semnalului primit.
4. *Invalid* - prezența sau absența ADN *M. tuberculosis* complex nu poate fi determinată.
5. *Eroare*.
6. *Fără rezultat* - lipsa rezultatului controlului de procesare al specimen (SPC) și controlul probei (sondelor) (PCC) nu a fost aplicat.

Testarea sensibilității *M. tuberculosis* la preparatele antituberculoase (TSM) de prima și a doua linie s-a efectuat prin metoda culturală solidă pe mediul Lowenstein-Jensen și lichida pe mediul lichid Middlebrook 7H9 (Sistemul BACTEC MGIT 9) și metoda molecular-genetică GenoType MTBDRplus și GenoType MTBDRsl.

Testul GenoType MTBDR plus ver 1.0, ver. 2, și GenoType MTBDRsl este bazat pe tehnologia ADN(ARN)-stripurilor (PCR) și permite identificarea molecular-genetică a complexului *M. tuberculosis* complex și a sensibilității lui la H (Izoniazidă) și R (Rifampicină) EMB (Etambutol) și la grupul de antibiotice de linia II la FLQ (fluorchinolone) și AG/CP (aminoglicozide și peptide ciclice) în probele cu material patologic cultivate sau direct din speciemenle de spută BAAR „+”, precum și probele cu BAAR „-” de la pacienți.

Secvențierea integrală a genomului micobacterian s-a efectuat din ADN-ului genomic micobacterian, extras din culturile pozitive prin metoda bromurii de trimetil amoniu (CTAB). Secvențierea întregului genom micobacterian, pentru identificarea genotipului *M. tuberculosis*, a fost realizat cu ajutorul tehnologiei Illumina MiSeq în cadrul Universității Yale, New Haven, CT, SUA. S-a secvențiat integral genomul micobacterian a tulpinilor de *M. tuberculosis* din Banca Națională a *M. tuberculosis* din Laboratorul Național de Referință în microbiologia tuberculozei, Institutul de Ftiziopneumologie “Chiril Draganiuc”, izolate în perioada anilor 2009-2016.

2.2.4. Metode de procesare statistică

Datele investigațiilor au fost prelucrate computerizat prin metodele de analiză variațională, dispersională, corelatională, 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 (procedeele ANOVA). S-a utilizat SPSS- 23.

2.3. Concluzii la capitolul 2

1. Cercetarea științifică pentru studierea particularităților tuberculozei dezvoltate în focarul intradomiciliar de TB a inclus 1288 de persoane, dintre care 280 de cazuri index și 1008 de contacti casnici, dintre care, 139 cazuri co-prevalente, 229 cazuri incidente de tuberculoză și 640 persoane sănătoase din 31 raioane administrative și municipiul Bălți din Republica Moldova.
2. Metodologia aplicată este în corespundere cu scopul și obiectivele studiului și a permis evidențierea particularităților focarului intradomiciliar de tuberculoză.
3. Evaluarea statistică a rezultatelor explorative a fost efectuată prin metode matematico-statistice moderne care corespund cerințelor medicinei bazate pe dovezi.

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

Întru studierea structurii cazurilor dezvoltate în focarul intradomiciliar de tuberculoză în raport cu cazul index au fost incluse 280 de focare notificate în perioada 2012-2016, cu excepția focarelor din municipiul Chișinău.

În studiu au fost incluse 1288 de persoane, dintre care 280 de cazuri index și 1008 de contacți intradomiciliari, dintre care, 139 cazuri co-prevalente, 229 cazuri incidente de tuberculoză și 640 persoane sănătoase.

Componența după vârstă a variat semnificativ statistic, cu cea mai tânără vârstă constatată la persoanele sănătoase din focar $26,49 \pm 0,83$ ani, cuprinsă în limita 0,1 - 87 ani ($p < 0,001$). Vârsta cazului index se încadrează în limita 6 – 84 ani (o medie de $39,19 \pm 0,75$ ani), a cazului co-prevalent – de la 0,3 până la 76 ani ($29,68 \pm 1,64$ ani) a cazului incident – de la 1 până la 77 ani ($29,78 \pm 1,17$ ani).

Populația adultă constituie 68,3% (879 din 1288). În structura conform vârstei predomină focarele cu vârstă cuprinsă între 25-34 ani (264/20,5%) de cazuri și 35-44 ani (198/15,4%). Cazurile index, la fel, au predominat în aceste limite de vârstă 30,0% și 29,6%, respectiv, cazurile co-prevalente 18,7% și 16,5% și cazurile incidente cu predominare în limita de vârstă 25 - 34 ani în 25,3% cazuri și 35 - 44 ani în 13,1% cazuri (tab. A.2.1).

Au fost 409 de copii (0-18 ani), ce constituie 31,7% dintre totalul de persoane din focar. A predominat copiii cu vârstă cuprinsă între 5-10 ani (164 copii/12,7%). Copiii bolnavi de tuberculoză au constituit 28,4% (116), dintre care 7 (6,0%) caz index, 46 (39,7%) caz co-prevalent și 63 (54,3%) caz incident. Copiii sănătoși din focare au constituit 293 (71,6%). 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. Cazuri de TB printre copii a predominat în grupa de vârstă 15-18 ani cu 44,8% (26 din 58) de cazuri, inclusiv 36,2% (21 din 58) cazuri incidente, urmată de grupă de vârstă < 5 ani 28,9% (33 din 114) cazuri, grupa de vârstă 11-14 ani 26,0% (19 din 73) cazuri și grupă de vârstă 5-10 ani 23,2% (38 din 164), inclusiv 21,9% (36 din 164) 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). Cazurile de tuberculoză, pe grupe de gen sunt cu semnificație statistică ($\chi^2 = 6,73$; $p < 0,05$), unde predomină bărbații.

Așadar, în rândul cazurilor index, bărbații au constituit 46,2% (179), în cazurile co-prevalente 20,7% (80) și incidente 33,1% (128) (tab. 3.2). Cota parte a femeilor a constituit 38,7% în cazurile index și incidente și 22,6% în cazurile co-prevalente (tab. 3.2).

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	

Raportul bărbați/femei la sănătoși este de 1,0:1,27 și la cazurile de tuberculoză raportul este 1,48:1,0. Raportul bărbați/femei după tipul cazului este următor: la cazurile index 1,77:1,0, la cazurile co-prevalente este 1,35:1,0 și 1,26:1,0 la cazurile incidente.

Tabelul 3.2. Repartiția cazurilor după gen (caz TB)

Tip caz	Bărbați		Femei		Total		Chi-Square(χ^2), Valoarea p
	abs	%	abs	%	abs	%	
Caz index	179	46,2	101	38,7	280	43,2	$\chi^2= 6,73$; $p<0,05$
Cazuri co-prevalente	80	20,7	59	22,6	139	21,4	
Cazuri incidente	128	33,1	101	38,7	229	35,4	
Total	387	100,0	261	100,0	648	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. Din mediu urban provin 73 (26,1%) și 207 (73,9%) din mediu rural, dintre care în regiunea de nord 44/45, centru 17/123 și sud 12/39 focare, respectiv. 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 ($\chi^2= 448,00$, $p<0,001$) (tab. A.2.2).

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%). Cele mai multe focare au fost atestate în mun. Bălți 29 (32,6%), dintre care 23 (79,3%) cu mărime de la 2 la 6 membri, inclusiv cazul index, r-nul Sângerei și Soroca câte 10 (11,2%), r-nele Râșcani și Florești câte 9 (10,1%).

În regiunea din centru mai frecvent s-a înregistrat focare până la 6 membri de familie, inclusiv cazul index, 129 (92,1%). Raioanele cu cel mai mare număr de focare de tuberculoză sunt: Orhei 20 (14,3%), dintre care 18 (90,0%) cu mărime de la 2 la 5 membri, r-nul Nisporeni 16 (11,4%), dintre care 15 (93,7%) cu mărime de la 2 la 6 membri, r-nul Ungheni 15 (10,7%), dintre care 13 (86,6%) cu mărime de la 2 la 6 membri. În Criuleni și Ialoveni câte 14 (10,0%), dintre care în Criuleni 100% sunt de la 2 la 6 membri de familie și 11 (78,5%) în raionul Ialoveni. 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. Cele mai multe focare s-au atestat în raionul Cahul 17 (33,3%), care toate au fost cu 2-4 membri de familie, în raionul Comrat 8 (15,6%), dintre care 3 (37,5%) focare cu 5 membri de familie, Cantemir 7 (13,7%), dintre care 3 (42,8%) focare cu 5 membri de familie (tab. A.2.2).

Cu 16 membri în familie s-a identificat în regiunea de nord, mun. Bălți 1 (0,3%) focar și regiunea sud la Cimișlia 1 (0,3%). De la 12 la 15 membri de familie s-a notificat 4 focare, în regiunea de nord 1 focar (mun. Bălți), un focar în centru – Ungheni și 2 focare la sud (Căușeni și Cimișlia).

Focare cu 11 membri în familie s-au atestat în centru – Ialoveni (2 focare) și în mun. Bălți (1 focar). Cu 10 membri în familie au fost 5 focare - în mun. Bălți și un focar la sud, raionul Ciadâr-Lunga. De la 7 la 9 membri de familie au fost identificate 25 de focare (8,9%), dintre care în regiunea de nord a republicii au fost notificate 13 de focare (52,0%), în teritoriile din centru 8 (32,0%) și în teritoriile de sud 4 (16,0) (tab. A.2.2).

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.

În 2 (0,71%) familii au fost detectate cu tuberculoză a câte 4 cazuri de îmbolnăvire (incidente). În 9 (3,21%) focare au fost câte 3 cazuri incidente de tuberculoză, în 26 de focare câte 2 (0,71%) cazuri incidente și în 120 (42,86%) s-au detectat câte un caz incident în focarele intradomiciliare. Numai cazuri co-prevalente au fost identificate în 105 (50,48%) focare, dintre care câte un caz în 94 (33,57%) de focare, câte 2 în 9 (3,21%) focare și câte 3 în 2 (0,71%) focare.

În 10 (3,57%) focare au fost detectate câte un caz co-prevalent și un caz incident, în 6 (2,14%) un caz co-prevalent și două cazuri incidente și 2 focare cu 2 (0,71) cazuri co-prevalente și un caz incident (fig 3.1).

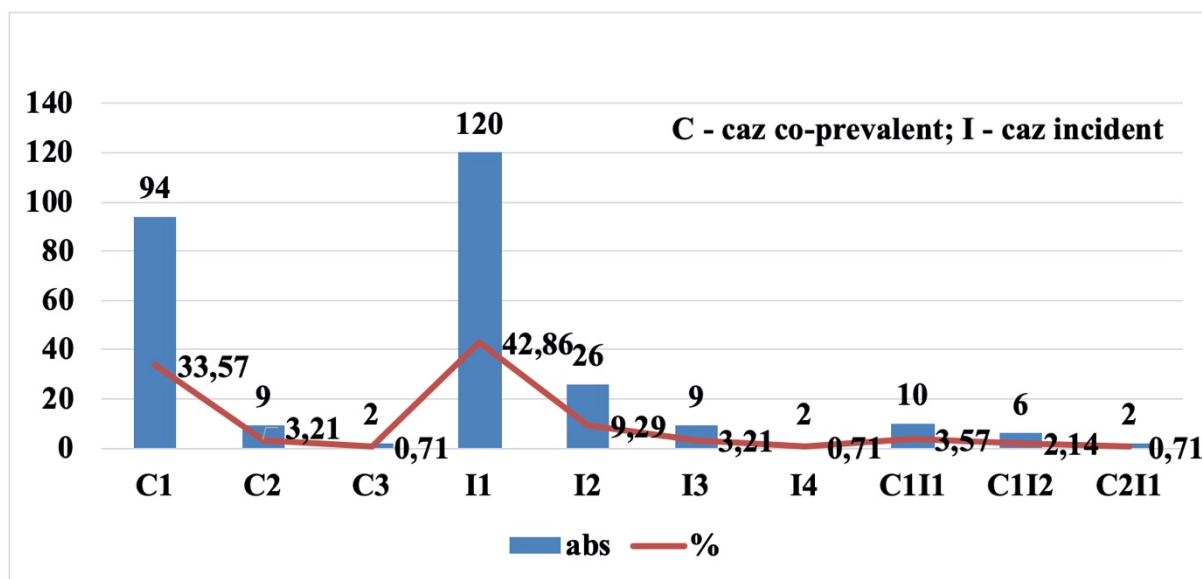


Fig. 3.1. Tipul și numărul de cazuri indentificate în focarul intradomiciliar

Durata medie de depistare a cazurilor co-prevalente este de $18,5 \pm 1,36$ zile (tab. 3.3). 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, inclusiv: TB infiltrativă cu distrucție/unilaterală/bilaterală – 9,35%; tuberculoză pulmonară deseminată (miliară) cu distrucție și tuberculoza pulmonară fibrocavitară unilaterală în 2,88% cazuri, rezultă că patologia s-a dezvoltat concomitent cazului index. Se remarcă o pondere înaltă a TB ganglionilor limfatici intratoracici - 20,86% cazuri (tab. A.2.3).

Tabelul 3.3. 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±1,36
Cazuri incidente (229 cazuri) / luni	13,0±0,87
Caz incident 1 (172 cazuri) / luni	11,9±0,93
Caz incident 2 (43 cazuri) / luni	14,9±1,46
Caz incident 3 (12 cazuri) / luni	18,0±3,81
Caz incident 4 (2 cazuri) / luni	7,0±1,00

Durata medie de dezvoltare a tuberculozei în rândul cazurilor incidente a fost $13,0 \pm 0,87$ luni. 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).

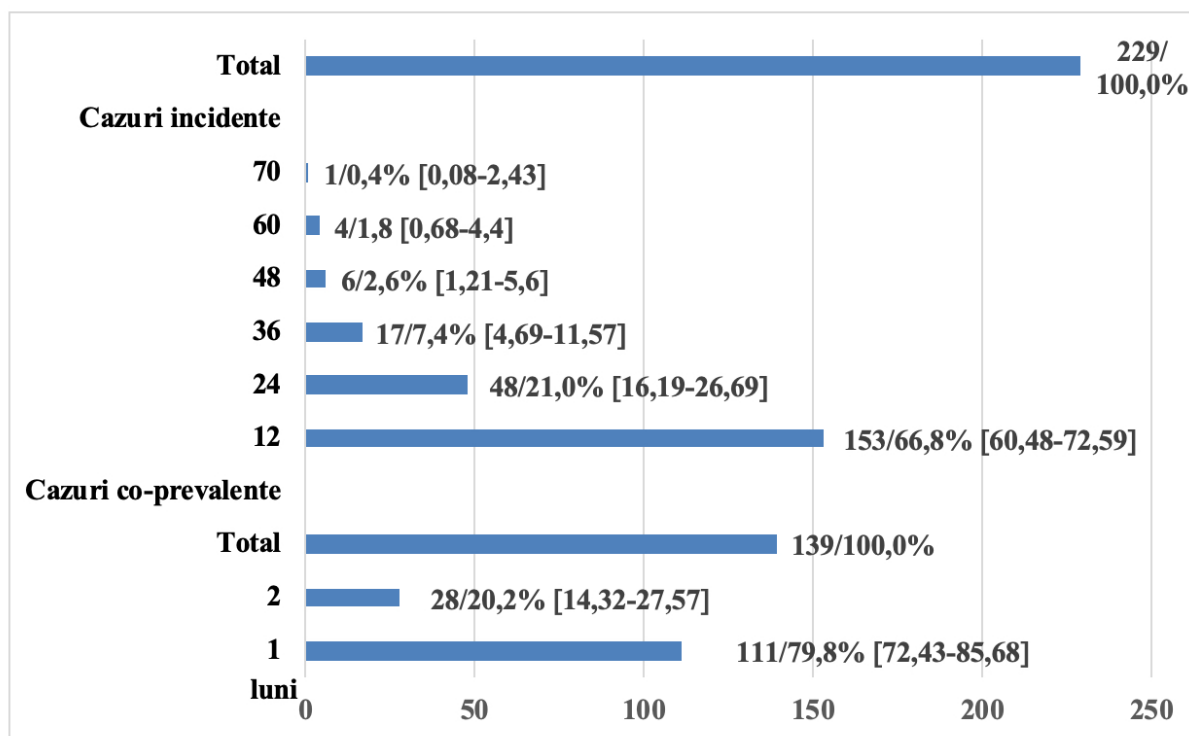


Fig. 3.2. Durata de dezvoltare a tuberculozei în rândul cazurilor co-prevalente și incidente (luni) (abs/%, 95%CI)

Durata medie de dezvoltare a primului caz incident din focar este de $11,9 \pm 0,93$ luni (tab 3.3). În rândul primului caz incident dezvoltat în focar, de asemenea, predomină formele avansate de tuberculoză. Apar forme de tuberculoză infiltrativă cu distrucție/uni-, bilaterale – 16,86% cazuri, tuberculoza pulmonară fibro-cavitară unilaterală - în – 4,07% cazuri. Se menține la nivel înalt TB ganglionilor limfatici intratoracici – 4,07%. Predomină forma infiltrativă a tuberculozei în 13,95% (tab. A.2.3).

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 3.3). Cazul incident 2 s-a remarcat cu 11,62% (5) cazuri de tuberculoză pulmonară infiltrativă cu distrucție unilaterală și un caz (2,33%) cu tuberculoza pulmonară fibro-cavitară unilaterală, tuberculoză pulmonară diseminată (miliară) – în 2 (4,66%) cazuri, un caz 2,33% de tuberculoză pulmonară fibro-cavitară unilaterală și tuberculoza ganglionilor limfatici intratoracici în 10 (23,25%) cazuri. În structura cazurilor incidente 3 s-a determinat TB ganglionilor limfatici intratoracici - 4 (33,34%) cazuri, câte un caz (8,33%) de

tuberculoză pulmonară nodulară, tuberculoză pulmonară fibro-cavitară unilaterală, tuberculoza pleurei (inclusiv empiemul) (tab. A.2.3).

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 (tab. A.2.3).

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. Durata medie de la diagnosticarea cazului de tuberculoză până la inițierea tratamentului, în medie constituie $3,0\pm 0,63$ zile.

Statutul de rudenie a cazurilor co-prevalente și incidente în raport cu cazul index este prezentat în tabelul A.2.4.

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 de tuberculoză 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. 3.4). 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. 3.4).

O rată înaltă a cazurilor de recidivă se remarcă la cazul index 59,6% și incidente 29,8%, (tab. 3.4), inclusiv în primul caz incident din focar 76,5% și 39 cazuri între cazurile incidente 2, dezvoltat în focar, care constituie 18,4% (tab.3.5).

Tabelul 3.4. 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	

Pierduți din supraveghere, după eșec și caz post-mortem în rândul cazurilor index s-a determinat în 100,0%.

Tabelul 3.5. 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	212 /	17 /	229 /	
Caz incident	100,0	100,0	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.

În structura formelor clinice de tuberculoză dezvoltate în focarul intradomiciliar de tuberculoză predomină forma infiltrativă a tuberculozei pulmonare în 322(49,69%) [95%CI=45,85-53,53], tuberculoza pulmonară infiltrativă cu distrucție unilaterală s-a determinat în 94(5,86%) cazuri [95%CI=12,0-17,43], tuberculoză pulmonară infiltrativa cu distrucție bilaterală în 38(14,51%) cazuri [95%CI=4,3-7,95], tuberculoza pulmonară nodulară și tuberculoza pulmonară diseminată (miliară) în câte 18(2,78%) cazuri [95%CI=1,76-4,35], v pulmonară fibro-

cavitara unilaterală în 34(5,25%) cazuri [95%CI=3,78-7,24], tuberculoza pulmonara fibro-cavitară bilaterală și tuberculoza traheo-bronsică în câte un caz (0,15%) [95%CI=0,03-0,87], tuberculoză pulmonară diseminată (miliara) cu distructie în 16(2,47%) cazuri [95%CI=1,53-3,973], tuberculoza pleurei (inclusiv empiemul) în 25(3,86%) cazuri [95%CI=2,63-5,63], complexul tuberculos primar în 9(1,39%) cazuri [95%CI=0,73-2,62], tuberculoza ganglionilor limfatici intratoracici în 65(10,03%) cazuri [95%CI=7,95-12,58], tuberculoza generalizată în 3(0,46%) cazuri [95%CI=0,16-1,35], tuberculoza pulmonară infiltrativă complicată cu pleurezie în 4 (0,62%) cazuri [95%CI=0,24-1,58] (tab. A.2.3).

Conform formelor clinice de tuberculoză dezvoltate în focar la cazurile index a predominat tuberculoza pulmonară infiltrativă în 132(47,14%), formele distructive (*tuberculoza pulmonară infiltrativă cu distructie unilaterală, tuberculoza pulmonară infiltrativă cu distructie bilaterală, tuberculoza pulmonară fibro-cavitară unilaterală, tuberculoza pulmonară fibro-cavitară bilaterală, tuberculoza pulmonară diseminată (miliară) cu distructie, tuberculoza generalizată*), 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 (tab. A.2.3).

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 (tab. A.2.3).

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. Complexul primar s-a diagnosticat în 5 (3,%) cazuri la cazurile co-prevalente și 4 (1,75%) printre cazurile incidente. Tuberculoza pleurei (inclusiv empiemul) a fost diagnosticată în 7,42% (17) cazuri printre cazurile incidente și un caz (0,72%) la cazurile co-prevalente. Tuberculoza pulmonară nodulară a câte 8 cazuri, 5,76 % și 3,48% printre cazurile co-prevalente și incidente, respectiv. Tuberculoza pulmonară diseminată (miliară) cu un caz (0,72%) în cazurile co-prevalente și 4 (1,75%) printre cazurile incidente de tuberculoză. Tuberculoza pulmonara infiltrativă complicata cu pleurezie a fost diagnosticată în cite un caz 0,72% la cazurile co-prevalente și 0,44% la cazurile incidente (tab. A.2.3).

În rezultatul analizei formelor de tuberculoză dezvoltate la cazurile co-prevalente/incidente din focarul intradomiciliar asociate cazului index diagnosticat cu tuberculoză pulmonară infiltrativă, se remarcă predominarea formei infiltrative în 104 (58,7%), tuberculoza ganglionilor limfatici intratoracici în 23,16% (41) cazuri și infiltrativ-distructivă în 17(9,6%) (tab 3.8). Formele distructive (*tuberculoza pulmonară infiltrativă cu distrucție unilaterală, tuberculoza pulmonară infiltrativă cu distrucție bilaterală, tuberculoza pulmonară fibro-cavitară unilaterală*), au constituit 9,6% (17) cazuri (tab. A.2.5).

La cazul index diagnosticat cu tuberculoză pulmonară infiltrativă cu distrucție unilaterală în structura cazurilor co-prevalente/incidente predomină forma infiltrativă în 34 (43,59%) și infiltrativ-distructivă (*tuberculoza pulmonară infiltrativă cu distrucție unilaterală, tuberculoza pulmonară infiltrativă cu distrucție bilaterală, tuberculoza pulmonară diseminata (miliara) cu distrucție*) în 21(26,92%) (tab. A.2.6).

În structura formelor de TB a cazurilor co-prevalente/incidente asociate cazului index diagnosticat cu tuberculoză pulmonară infiltrativă cu distrucție bilaterală, predomină formele de tuberculoză infiltrativă cu 13(38,24%), distructive (*tuberculoza pulmonară infiltrativă cu distrucție unilaterală, tuberculoza pulmonară infiltrativă cu distrucție bilaterală, tuberculoza pulmonară fibro-cavitară unilaterală*) în 9(26,47%). Printre cazurile co-prevalente a predominat forma infiltrativă cu 53,33%, în rândul cazurilor incidente 1 a predominat atât forma infiltrativă cât și infiltrativă cu distrucții a câte 27,78% (tab. A.2.7).

În structura formelor de TB a 31 de cazuri co-prevalente/incidente dezvoltate în focarul cu cazul index diagnosticat cu tuberculoză pulmonară fibro-cavitară unilaterală s-au identificat în 11 (35,48%) cazuri cu forma infiltrativă, în 8 (25,80%) forma distructivă a tuberculozei (*tuberculoza pulmonară infiltrativă cu distrucție unilaterală, tuberculoza pulmonară infiltrativă cu distrucție bilaterală, tuberculoza pulmonară fibro-cavitară unilaterală*), tuberculoza ganglionilor limfatici intratoracici în 7 (22,58%) (tab. A.2.8).

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.

Rată înaltă de forme distructive avansate la cazurile incidente, care au dezvoltat TB în primii 2 ani (87,8% cazuri) de la diagnosticarea cazului index poate fi explicată 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.

3.4. Sinteza la capitolul 3

Întru studierea structurii cazurilor dezvoltate în focarul intradomiciliar în raport cu cazul index au fost incluse 280 de focare intradomiciliare înregistrate în perioada 2012-2016, cu excepția focarelor din municipiul Chișinău. În total, în studiu au fost incluse 1288 de persoane, dintre care 280 de cazuri index și 1008 de contacti casnici, dintre care, 139 cazuri co-prevalente, 229 cazuri incidente de tuberculoză și 640 persoane sănătoase. Din 1008 de contacti a 280 de cazuri index din focarele intradomiciliare de tuberculoză, 36,5% (368 din 1008) au fost diagnosticate cu tuberculoză. Un studiu din Maharashtra a documentat prevalența tuberculozei de 4,51% cazuri diagnosticate din 521 de contacti cu caz index de tuberculoză, cu frotiu de spută pozitivă [136]. Un studiu menționează, că pe parcursul a 15 ani de urmărire (mediană 4,4 ani [IQR 1,9–7,6]), tuberculoza a fost deagnotată la 2,1% (8953 caz secundar) din 420854 contacte intradomiciliare a 137131 caz index cu tuberculoza [76]. Alte studiile realatează prevalență a tuberculozei în focarele intradomiciliare variată, de la 3,1% la 22,0% [25, 137-142, 3]. Comparativ cu studiile prospective pe termen scurt care au raportat 8,5% în Africa de Sud [143] și 6,4% în Etiopia [144], randamentul unei urmăriri pe termen lung (medie 2,2 ani) a fost de 14% în Turcia [145], 4,4% în Etiopia [146] și 1,6% în Ghana [147], deși studiile au folosit abordări și durata de urmărire diferite. Acest lucru indică faptul că urmărirea pe termen lung a contactelor cazurilor index este o intervenție potențială care contribuie la identificarea în termen oportun a cazurilor incidente de tuberculoză în faza precoce a bolii.

Prevalența înaltă a cazurilor incidente în studiul nostru este argumentată prin includerea în studiu a contactelor cazurilor index caz nou, recidivă, eșec terapeutic, pierdere din supraveghere, caz post-mortem, inclusiv cu frotiu de spută negativă. Diferența poate fi asociată și cu dimensiunea eșantionului din studii, durata de supraveghere.

Tuberculoza afectează pe oricine, indiferent de vârstă sau gen. Ponderea persoanelor de gen masculin a fost semnificativ mai mare în cazurile cu tuberculoză comparat cu sănătoșii, în care a predominat genul feminin, așa cum se observă în alte studii [138, 148, 149]. Afectarea în procent mai mare a bărbaților demonstrează, că cea mai mare povară este în cazul bărbaților, care a reprezentat 59,7% și femeile 40,3%. Ponderea mai mare a cazurilor de TB în rândul bărbaților este în concordanță cu datele privind prevalența TB, care demonstrează că TB afectează bărbații mai mult decât femeile [1, 150, 196].

În studiul realizat de Ross JM, și coaut. (2021) populația adultă constituie 68,3%, ceea ce corespunde cu datele de 65% relatată într-o cercetare care a cuprins 38 de milioane de contacti intradomiciliari din 20 de țări [151]. Deasemenea, aceasta reflectă și predominarea cazurilor de tuberculoză printre totalul de adulți din focarele intradomiciliare de tuberculoză în 60,5% (532

cazuri de TB din 879 adulți) în comparație cu copiii 28,4% (116 cazuri TB la copii din 409 copii) de cazuri de TB diagnosticate în focarul de TB notificate în teritoriile studiate. Astfel, prevalența tuberculozei în rândul copiilor a fost mai mică decât prevalența tuberculozei în grupa de vârstă adultă. Această constatare este comparabilă și cu alte studii de cercetare care au determinat că riscul TB, specific vârstei, este mai mare la contactele adulte decât la copii [152, 37, 140, 153].

Componența după vârstă a variat semnificativ statistic, cu cea mai tânără vârstă constatată la persoanele sănătoase din focar $26,49 \pm 0,83$ ani. Vârsta medie a cazului index constituie $39,19 \pm 0,75$ ani, a cazului co-prevalent – $29,68 \pm 1,64$ ani și a cazului incident $29,78 \pm 1,17$ ani. Datele din literatură relatează o vârstă mai tânără a cazului index, comparativ cu datele noastre, care constituie 27,0 – 32,0 ani [138, 154, 148] și mai avansată la persoanele sănătoase 29,0 – 30,0 ani [154, 148]. Pinto PFPS și coaut. (2024), în structura focarului relatează prevalența contactilor de gen feminin în 53,9% (226 740 din 420 854), cu vârsta cuprinsă între 20-59 de ani. În 26,1% (2338 din 8953) gospodării cu tuberculoză, printre contacte mai mult de un concubinant a fost diagnosticat după pacientul index [76].

În structura de vârstă predomina focarele cu vârsta cuprinsă între 25-34 ani (264 /20,5%) de cazuri și 35-44 ani (198/15,4%). Cazurile index au predominat în aceste limite de vârstă cu 30,0% și 29,6%, respectiv. Cazurile co-prevalente 18,7% și 16,5%, cazurile incidente cu predominare în limita de vârstă 25 - 34 ani în 25,3% cazuri și 35 - 44 ani în 13,1% cazuri. Rezultatele obținute concordează cu constatările altui studiu [28]. Adane A. și coaut. (2020) relatează, printre cazurile de tuberculoză depistate în focarele intradomiciliare, o proporție relativ mai mare în rândul grupelor de vârstă 28–37 de ani (48,65%) [138].

În studiul realizat, în focarele intradomiciliare de tuberculoză au fost înregistrați 409 de copii (0-18 ani), ce constituie 31,7% dintre totalul de persoane din focar. A predominat copii cu vârsta cuprinsă între 5-10 ani 12,7% (164 copii). Copii diagnosticați cu tuberculoză au constituit 28,4% (116), dintre care 6,0% (7) caz index, 39,7% (46) caz co-prevalent și 54,3% (63) caz incident. Copiii sănătoși din focare au constituit 71,6% (293). 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. Reichler MR. și coaut., (2018) remarcă 36% cazuri de TB la copii din totalul contactelor din focar, diagnosticate cu TB, inclusiv 43% dintre cazurile co-prevalente și 29% printre cazurile incidente [20]. Datele prezentate din literatură relevă o pondere mai mare de TB la copii din totalul contactelor din focar, cu predominarea cazurilor co-prevalente [13, 19]. Un studiu relatează 1,7% (536) dintre 32273 de contacte intradomiciliare, contacte mai mici de 5 ani, au fost diagnosticați cu tuberculoză în timpul supravegherii. Incidenta tuberculozei în rândul copiilor mai mici de 5 ani a fost de 254,0 la 100000

persoane-ani expuși la risc (95% CI 233,4–276,4) față de 4,1 la 100 000 (4,0–4,2) în rândul copiilor mai mici de 5 ani din totalul cohorței studiate. Cea mai importantă perioadă de depistare a tuberculozei în rândul copiilor mai mici de 5 ani a fost în primele 6 luni de la diagnosticarea pacientului index, în 68,1% din diagnostice în rândul copiilor de vârstă preșcolară (<5 ani) [76].

Cazuri de TB printre copii a predominat în grupa de vârstă 15-18 ani cu 44,8% (26 din 58) de cazuri, inclusiv 36,2% (21 din 58) cazuri incidente, urmată de grupă de vârstă < 5 ani 28,9% (33 din 114) cazuri, grupa de vârstă 11-14 ani 26,0% (19 din 73) cazuri și grupă de vârstă 5-10 ani 23,2% (38 din 164), inclusiv 21,9% (36 din 164) cazuri incidente. În datele obținute de noi, TB la copiii predomină în grupa de vârstă 15-18 ani. Aceste date corelează cu unele date din literatură [155, 156, 157]. Un șir de autori relatează predominarea TB la copii în vârsta cuprinsă între 0 și 5 ani [19, 25, 13, 3, 22, 23, 24, 26]. Diferența este datorată categorisirii adulților începând cu vârsta de 15 ani, în comparație cu studiu realizat de noi, în care persoană adultă este de la 18 ani.

Datele obținute relevă o prevalență a TB înaltă la contactii cu caz index peste 18 ani în comparație cu contactele cazului index sub 18 ani. Aceste date sugerează că vârsta pacientului index are un impact important asupra transmiterii tuberculozei. De asemenea, sugerează că cazul index de vârstă mai tânără au fost o sursă mai mică de transmitere a TB decât cazul index mai în vârstă. Astfel, transmiterea tuberculozei este asociată cu vârsta cazului index [26]. Unii autori menționează că indicele de transmitere a TB este în scădere odată cu înaintarea în vârstă [28]. Prin urmare, în examinarea contactilor, vârsta cazului index este importantă. În cadrul screening-ului sistematic întru identificarea activă a cazurilor de TB în focarele de tuberculoză este important să se ia în considerare vârsta grupului țintă. Pentru ca screening-ul de contact să fie eficient, acoperirea trebuie să fie deosebit de mare în rândul cazului index cu vârsta cuprinsă între 25-44 de ani și între contactele cazului index cu vârsta mai mică de 44 de ani, date confirmate și de alte studii [28].

Din numărul total de 280 de focare, cele mai multe focare intradomiciliare au fost identificate în teritoriile din centru în 140 (50,0%), urmate de regiunea de nord a republicii au fost notificate 89 de focare (31,7%), în teritoriile de sud 51 (18,3%). Majoritatea focarelor 73,9% provin din mediul rural, cum se observă în alte studii [158, 19, 138].

Au predominat focarele cu 2-8 membri de familie 263/93,9%, cu mărime maximă a focarelor de 16 membri de familie. Numărul mediu de contacte în focarele intradomiciliare per caz index este de 4,6. Constatarea este comparabilă cu alte studii care relatează număr mediu de contacte în focarul intradomiciliar 4,4 [152], 3,8 contacte [11], 3,7 contacte [154]. Alte studii relatează mărime medie a familiei de cinci contacti, și mai mulți [3, 19, 37, 143].

Din totalul de 368 (36,5%) de cazuri de tuberculoză secundară identificate în rândul a 1008 de contacte intradomiciliare, inclusiv 139 (13,7%) au fost cazuri co-prevalente, și 229 (22,7%) cazuri incidente.

Guwatudde D. și coaut., (2003) remarcă 76 de cazuri de tuberculoză secundară dintre 1.206 de contacte, inclusiv 4,2%(51) cazuri diagnosticate cu tuberculoză co-prevalentă, și 2,1%(25) contacte diagnosticate cu tuberculoză incidentă [19]. Un alt studiu de cohortă retrospectiv remarcă TB co-prevalentă 74 (0,8%) cazuri din 9.332 de contacte și 36 (0,4%) cazuri de TB incidentă dintre restul de 9.213 contacte [159]. Reichler MR și coaut. (2018) au diagnosticat tuberculoză la 158 (4,0%) din 4490 de contacte identificate pentru 718 pacienți cu tuberculoză pulmonară activă. Dintre care 81 (51,0%) cazuri co-prevalente și 77 (49%) cazuri incidente [3]. Singh J, și coaut (2013) relatează 83 de cazuri de tuberculoză secundară provenite din 62 (14,4%) familii cu cel puțin 1 caz index în fiecare familie, dintre care 32,3% de cazuri co-prevalente și 19,9% cazuri incidente. Într-o familie, până la 6 contacte s-au îmbolnăvit de tuberculoză secundară, dintre care 1 contact a avut TB co-prevalentă și 5 diagnosticate cu TB incidentă [69].

În Brazilia, un risc mare de a dezvolta tuberculoza printre contacte a fost atunci când cazul index era mai mic de 5 ani (4,15 [95% CI 3,26–5,28]) sau avea tuberculoză pulmonară (2,84 [2,55–3,17]). Tuberculoza în rândul contactilor, de asemenea, a fost asociată și cu condițiile precare de locuit [76].

În rezultatul analizei structurii focarului intradomiciliar de tuberculoză după tip și numărul de cazuri de TB s-a determinat în 76,4% (214 din 280 de focare) 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. Grandjean L., și coaut (2011) relatează că 26,2% din focarele intradomiciliare au avut mai mult de un caz incident [118]. În 2 (0,71%) familii au fost detectate cu tuberculoză a câte 4 cazuri de îmbolnăvire (incidente). În 9 (3,21%) focare au fost câte 3 cazuri secundare de tuberculoză, în 26 de focare câte 2 (0,71%) cazuri secundare și în 120 (42,86%) s-au detectat câte un caz secundar în focarele intradomiciliare. Numai cazuri co-prevalente au fost identificate în 105 (50,48%) focare, dintre care câte un caz în 94 (33,57%) de focare, câte 2 în 9 (3,21%) focare și câte 3 în 2 (0,71%) focare. În 10 (3,57%) focare au fost detectate câte un caz co-prevalent și un caz incident, în 6 (2,14%) un caz co-prevalent și două cazuri incidente și 2 focare cu 2 (0,71) cazuri co-prevalente și un caz incident.

Durată medie până la diagnosticarea cazurilor co-prevalente de tuberculoză a fost $18,5 \pm 1,36$ de zile, iar durata medie de dezvoltare a tuberculozei în rândul cazurilor incidente cu tuberculoză a fost $13,0 \pm 0,87$ luni. În 66,8% (153) cazuri, TB s-au dezvoltat în primul an, 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. Ponderea înaltă a dezvoltării cazurilor incidente de tuberculoză până la un an este în concordanță cu datele altor studii care remarcă 74% de cazuri au dezvoltat TB în decurs de 1 an [160]. Un alt studiu, de asemenea, relatează că incidența tuberculozei printre contactele intradomiciliare a fost cea mai mare în primul an după diagnostic al pacientului index (9533 la 100 000 persoană-ani cu risc [95% CI 923,2–984,4] și a existat un risc prelungit de dezvoltare ulterioară a tuberculozei în rândul contactelor intradomiciliare expuse, în principal în rândul conviețuitorilor cu vârsta cuprinsă între 15-59 de ani și al căror pacient indice a fost diagnosticat cu tuberculoză pulmonară [76].

Astfel, datele obținute în studiul nostru relatează perioadă de vârf de dezvoltare a cazurilor de TB în rândul contactelor intradomiciliare în primul an după diagnosticarea cazului index, urmată de anul doi, ulterior cu scădere treptată a ratei de incidență a tuberculozei în rândul persoanelor de contact în cinci ani după expunere. O tendință similară raportează și alte studii [146, 145, 17]. Persoanele aflate în contact strâns cu pacienții cu tuberculoză pulmonară activă au prezentat un risc ridicat de infecție recentă și, odată infectați, un risc mai mare de a dezvolta TB activă în următorii doi ani post-expunere [17, 154]. Durata medie de la diagnosticarea cazului de tuberculoză până la inițierea tratamentului, în medie constituie $3,0 \pm 0,63$ zile. Acest lucru este în concordanță cu constatările altor studii efectuate în care se remarcă o durată medie de la 2 – 7 zile de la diagnostic până la tratament [3, 11].

Contactele cazului index au reprezentat 45,4% (168) rudele de gradul I, inclusiv 33,0% (122) din relațiile dintre contactele intradomiciliare cu cazul index au constituit părinți-copii și 12,4% (46) copii-părinți, urmași de categoria celor fără grad de rudenie în 22,4% (83), dintre care raportul soț-soție constituie 43,3% (36) și soție-soț 28,9% (24). Gradul II de rudenie între frați 22,2% (82), rude cu gradul III de rudenie s-a atestat în 5,1% (19), afini de gradul I, II și IV au fost mai rar întâlnite, în total 4,8% (18). Aceste date sunt în concordanță cu constatările altor studii efectuate [19, 139, 37]. Adane A. și coaut (2020) relatează 39,0 % (176) dintre relațiile dintre contactele intradomiciliare cu caz index rude cu gradul II - frați, urmași de cei fără grad de rudenie - soț (24,8%) și soție (23,3%) [138].

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) de cazuri. Ponderea formelor avansate este înaltă 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) printre cazurile co-prevalente. A predominat 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 secundare fiind de 14,85% (34) din totalul de 229 de cazuri incidente și printre cazurile co-prevalente constituie 20,86% (29 din 139) cazuri în structura formelor de tuberculoză. În unele studii se menționează că, comparativ cu cazurile index, cazurile incidente au fost identificate cu TB într-un stadiu incipient al bolii [19]. Prevalența înaltă în studiul nostru a formelor distructive este argumentată prin includerea în studiu a cazurilor index caz nou, recidivă, eșec therapeutic, pierdere din supraveghere, post-mortem, inclusiv cu frotiu de spută negativă. Predominarea printre cazurile index a acestor forme, explică infecțiozitate înaltă a multor dintre cazuri care, în același, timp reflectă o vigilență sporită întru depistarea precoce a cazurilor de tuberculoză.

3.5. Concluzii la capitolul 3

1. Numărul mediu de contacte în focarele intradomiciliare per caz index este de 4,6, cu o pondere de 36,5% de cazuri incidente dezvoltate în focar.
2. Structura focarului intradomiciliar de tuberculoză caracterizată după tip și numărul de cazuri de tuberculoză dezvoltate în focar este prezentată în 76,4% câte un caz (co-prevalent/incident) de îmbolnăvire de tuberculoză și în 23,6% de la 2 la 4 cazuri co-prevalente/incidente.
3. Prevalența tuberculozei în grupa de vârstă adultă este mai înaltă decât în rândul copiilor, cu predominare între 25-44 de ani la adulți și grupa de vârstă 15-18 ani la copii.
4. Cazurile co-prevalente/incidente se caracterizează prin predominarea cazurilor noi de tuberculoză, vârstei tinere, genul masculin, populația adultă.
5. Cea mai înaltă sursă de infecție sunt rudele de gradul I (părinții și copiii) în 33,0%, urmată de categoria celor fără grad de rudenie în 22,4% (soți), și gradul II de rudenie 22,2% între frați.
6. Durata medie de diagnosticare a tuberculozei în rândul cazurilor co-prevalente din focarele intradomiciliare este de $18,5 \pm 1,36$ de zile și durata medie de dezvoltare a cazurilor incidente cu tuberculoză este de $13,0 \pm 0,87$ luni.
7. 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.
8. Durata medie de la diagnosticarea cazului de tuberculoză până la inițierea tratamentului, în medie constituie $3,0 \pm 0,63$ zile.

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).

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

	Vârsta	Valoarea p
Caz index (n=105)	$44,53 \pm 1,21$	$p > 0,05$
Sănătoși (n=90)	$41,97 \pm 1,98$	$p > 0,05$

Analiza structurii după gen (tab. 4.2) 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 4.2. 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. 4.3).

Tabelul 4.3. 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 (tab. 4.4).

Tabelul 4.4. Sursa de venit a cazului index și sănătos din focar

	Caz index (n=105)	Sănătoși (n=90)	Chi-Square(χ^2), Valoarea p
Muncitor	14 (13,34%)	11 (12,22%)	$\chi^2=41,178$ $p<0,05$
Agrarian	2 (1,90%)	2 (2,22%)	
Lucrător medical	0 (0,00%)	3 (3,33%)	
Profesor	0 (0,00%)	1 (1,11%)	
Antreprenor	2 (1,90%)	0 (0,00%)	
Șomer	67 (63,80%)	31 (34,44%)	
Pensionar	15 (14,30%)	18 (20,00%)	
Elev	0 (0,00%)	10 (11,11%)	
Alte ocupații	5 (4,76%)	14 (15,56%)	

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. 4.5).

Tabelul 4.5. 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 în rândul cazurilor index în 69,52% cazuri și sănătoși 63,33% cazuri (tab. 4.6).

Tabelul 4.6. 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 cazul index și sănătoși este similară, însă o însemnătate majoră are frecvența și cantitatea consumului de alcool.

Așadar, din tabelul 4.7 se evidențiază că cazul index întrebuințează de la 2-3 ori pe săptămână până la întrebuințare zilnică de alcool cu diferență statistic semnificativă față de sănătosul din focar ($\chi^2=16,117$; $p<0,05$).

Tabelul 4.7. 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 consum	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 numai o parte din examinați. Ponderea înaltă a consumatorilor de alcool se remarcă la cazul 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 (tab. 4.8).

Tabelul 4.8. 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, ș.a.).

Din datele prezentate în tabelul 4.9 remarcăm că cazul index și sănătoșii, la moment, nu întrebuințează droguri, și cite un caz au întrebuințat droguri anterior.

Tabelul 4.9. Repartizarea cazului index și sănătos din focar după utilizarea drogurilor

	Nu am întrebuințat niciodată	La moment întrebuințez	Am întrebuințat anterior	Chi-Square(χ^2), Valoarea p
Caz index (n=105)	104 (99,05%)	0	1 (0,95%)	$\chi^2=0,012$ $p>0,05$
Sănătoși (n=90)	89 (98,89%)	0	1 (1,11%)	

Unul din factorii de risc de dezvoltare a tuberculozei joacă terenul nefavorabil dezvoltat în rezultatul subalimentării. În această ordine de idei a fost studiat nivelul de alimentare a cazului index și sănătos din focar. După consumul de carne, diferență statistic semnificativă între loturi nu se remarcă ($\chi^2=2,866$; $p>0,05$) (tab. 4.10).

Tabelul 4.10. Repartizarea cazului index și sănătos din focar după consumul produselor din carne

	Caz index (n=105)	Sănătoși (n=90)	Chi-Square(χ^2), Valoarea p
Nu folosesc	0	0	$\chi^2=2,866$ $p>0,05$
Consum rar	47 (44,76%)	32 (35,56%)	
Consum 2-3 ori/săptămână	39 (37,14%)	35 (38,89%)	
Consum 3-4 ori/săptămână	12 (11,43%)	17 (18,89%)	
Consum frecvent	7 (6,67%)	6 (6,67%)	

Deasemenea, analizând frecvența utilizării produselor lactate s-a constatat, că în familii se consumă, la fel, fără diferență statistic semnificativă între cazul index și sănătoși ($\chi^2=3,424$; $p>0,05$). Consumul rar se evidențiază în ambele loturi – cazul index în 51,43% și sănătoșii în 45,56% (tab. 4.11).

Tabelul 4.11. Repartizarea cazului index și sănătos din focar după consumul produselor lactate

	Caz index (n=105)	Sănătoși (n=90)	Chi-Square(χ^2), Valoarea p
Nu folosesc	2 (1,90%)	5 (5,56%)	$\chi^2=3,424$ $p>0,05$
Consum rar	54 (51,43%)	41 (45,56%)	
Consum 2-3 ori/săptămână	27 (25,71%)	22 (24,44%)	
Consum 3-4 ori/săptămână	8 (7,62%)	5 (5,56%)	
Consum frecvent	14 (13,33%)	17 (18,89%)	

Așadar, utilizarea produselor din carne și a lactatelor fără diferență statistic semnificativă între loturi, se explică prin faptul că cazul index și sănătoșii sunt din focarul intradomiciliar de tuberculoză, unde iau mesele în familii.

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. Conform datelor prezentate în tabelul 4.12 remarcăm că ieșirea în exteriorul gospodăriei a fost similară atât în cazul index cât și a sănătoșilor - 93,33% și 90,00% respectiv, ($\chi^2=0,715$; $p>0,05$) (tab. 4.12).

Tabelul 4.12. Repartizarea cazului index și sănătos din focar după contactanți din exterior

	Nu a avut contact în exterior	A avut contact în exterior	Chi-Square(χ^2), Valoarea p
Caz index (n=105)	7 (6,67%)	98 (93,33%)	$\chi^2=0,715$ $p>0,05$
Sănătoși (n=90)	9 (10,00%)	81 (90,00%)	

Nu se remarcă 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 ($p>0,05$) (tab.4.13).

Tabelul 4.13. Repartizarea cazului index și sănătos din focar după numărul de contacte din exteriorul gospodăriei

	Număr persoane/zi	Valoarea p
Caz index (n=98)	13,34±3,10	p>0,05
Sănătoși (n=81)	11,17±1,34	

Informația prezentată din tabelul 4.14 reflectă rata de contractare a infecției tuberculoase de către cazul index în afara gospodăriei, care reprezintă - 31,43% 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. Cu toate că sunt supuși unui risc înalt de îmbolnăvire ei rămân sănătoși, aceasta sugerează despre rezistența organismului la infecția tuberculoasă.

Tabelul 4.14. Repartizarea cazului index și sănătos din focar după contactul cu bolnavii de tuberculoză

	Nu au contactat cu bolnavi TB	Au contactat cu bolnavi TB	Chi-Square(χ^2), Valoarea p
Caz index (n=105)	72 (68,57%)	33 (31,43%)	$\chi^2=94,163$ p<0,05
Sănătoși (n=90)	0	90 (100%)	

S-a analizat efectuarea examenului radiologic al cutiei toracice de către cazul index și sănătoși până la diagnosticarea cazului index. Conform datelor obținute se remarcă, că în termen de mai puțin de un an până la diagnosticarea cazului index, sănătoșii au efectuat examen radiologic în 74 (82,22%) cazuri și la un interval de 1-2 ani – în 10,0% cazuri. Cazul index numai în 32,38% a efectuat examen radiologic în termen de până la un an până a fi depistat, în 39,05% mai mult de 2 ani nu a efectuat examenul radiologic (tab 4.15).

Tabelul 4.15. Repartizarea cazului index și sănătos din focar după examenul radiologic al cutiei toracice

	Caz index (n=105)	Sănătoși (n=90)	Chi-Square(χ^2), Valoarea p
Mai puțin de un an	34 (32,38%)	74 (82,22%)	$\chi^2=57,149$ p<0,05
1-2 ani în urmă	21 (20,00%)	9 (10,00%)	
Mai mult de 2 ani	41 (39,05%)	2 (2,22%)	
Niciodată	2 (1,90%)	3 (3,33%)	
Nu ține minte	7 (6,67%)	2 (2,22%)	

Aceasta se explică prin neangajarea în câmpul muncii a cazului index în 63,80% cazuri și nivel înalt de migrație, reflectat în tabelul 4.16. Rata aflării recente peste hotarele țării în cazul index este semnificativ înaltă și constituie 48,57% față de sănătoși ($\chi^2=22,031$; $p<0,05$).

Tabelul 4.16. 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%)	

Cel mai frecvent, cazul index și sănătoșii au migrat peste hotare în Federația Rusă cu diferență semnificativă cu rată înaltă printre cazul index, care constituie 43,81% și sănătoșii în 14,44% ($\chi^2=19,803$; $p<0,05$). În alte țări cazul index a migrat în 3,8% fără diferență semnificativă față de sănătoși ($\chi^2=1,173$; $p>0,05$).

Tabelul 4.17. Repartizarea cazului index și sănătos din focar după țara în care a imigrat

	Federația Rusă	Ucraina	Altele
Caz index (n=105)	46 (43,81%)	1 (0,95%)	4 (3,8%)
Sănătoși (n=90)	13 (14,44%)	1 (1,11%)	1 (1,11%)
Chi-Square(χ^2), Valoarea p	$\chi^2=19,803$ $p<0,05$	$\chi^2=0,012$ $p>0,05$	$\chi^2=1,173$ $p>0,05$

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.

4.2. Sinteza la capitolul 4

Mycobacterium tuberculosis se transmite prin nucleee de picături aerosolizate [162]. Domiciliu este locul vulnerabil pentru transmiterea TB la contactele intradomiciare. Factorii de risc asociați cu această transmitere de contact pot fi diferiți. În conformitate cu obiectivele cercetării, am examinat un lot care a inclus 105 cazuri index și un lot cu 90 de persoane sănătoase din focarele de tuberculoză pentru a determina factorii de risc care contribuie la dezvoltarea tuberculozei.

Loturile de studiu sunt comparabile conform vârstei, cu o medie de $44,53 \pm 1,21$ a cazurilor index și $41,97 \pm 1,98$ a persoanelor sănătoase. Datele obținute remarcă, fără diferență semnificativă, vârstă mai adultă la cazurile index, care corelează cu datele altor studii în care se menționează risc mai mare la contactele adulte pentru dezvoltarea TB [17, 37, 140, 153]. În ambele loturi persoanele sunt în vârstă este aptă de muncă.

Analiza structurii după gen a evidențiat că genul masculin prevalează semnificativ în cazurile index 71,43% și genul feminin în lotul persoanelor sănătoase în 71,11%. Rezultatul obținut remarcă povară înaltă în cazul bărbaților și reproduce structura de gen a contingentului bolnavilor de tuberculoză raportat [1, 138]. Nair D, și coaut (2016) menționează grupul de vârstă între 15 și 44 de ani un factor de risc semnificativ pentru dezvoltarea TB, dar genul și relația cu cazul index nu au dovedit a fi semnificative [139].

Nivelul de educație al cazului index și sănătos nu s-a diferențiat semnificativ statistic. În ambele cazuri predomină persoanele cu studii primare, medii incomplete, medii și medii profesionale, ponderea cărora este practic identică. Datele obținute corelează cu rezultatele prezentate în alte studii [138, 20].

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 63,80% față de sănătoși 34,44% cu diferență statistic semnificativă, date care 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 alte ocupații, fără confirmare statistică. Numărul de pensionari și muncitori este aproximativ la același nivel în ambele loturi [152, 163]. Baliashvili D, și coaut. (2018) relatează 90% dintre cazurile index neangajate în câmpul muncii [152], rezultate confirmate și de alte studii [72].

Potrivit analizei conform consumului de tutun se constată că cei mai mulți fumători s-au atestat la cazul index: fumători 43,81% și care au fumat anterior 20,95% cazuri în comparație cu sănătoșii, unde 16,67% cazuri fumează și numai 3,33% cazuri au fumat anterior, remarcându-se statistic semnificativ. Rezultatele obținute corespund cu datele prezentate de către Htet KKK și coaut. (2018) care relatează 30% dintre cazurile index erau foști sau actuali fumători, în timp ce rata sănătoșilor în focarele intradomiciliare de TB a fost de 18,4% [140]. Little KM și coaut. nu au detectat diferențe între contactele cu și fără TB în ceea ce privește statutul de fumător [143]. Rezultatele obținute în studiul realizat demonstrează, că fumatul este un factor de risc semnificativ pentru dezvoltarea tuberculozei [163], ceea ce este în concordanță cu alte studii [140, 141, 148, 164 -168].

În mod similar, fumătorii și consumatorii de alcool au avut o șansă înaltă pentru dezvoltarea TB în comparație cu nefumătorii și respectiv neconsumatorii de alcool. Persoanele care au fost atât fumători, cât și consumatori de alcool au avut o șansă la fel de înaltă de a dezvolta TB decât cei care nu au fumat și au consumat alcool [169].

Problemele legate de consumul de alcool variază foarte mult. Consumul dăunător al alcoolului se numără printre primii cinci factori de risc pentru boală, dizabilitate și deces, precum și un factor cauzal în peste 200 de afecțiuni și vătămări, inclusiv tuberculoza, în întreaga lume. Probabilitatea de a dezvolta boala TB este mult mai mare în rândul persoanelor afectate de factori de risc precum consumul de alcool. Global, în 2021, se estimează că 0,74 milioane de cazuri incidente de TB au fost atribuite tulburărilor legate de consumul de alcool [1]. Datele obținute în studiul realizat de noi relatează cotă înaltă de consumatori de alcool care se remarcă printre cazurile index în 69,52% cazuri și sănătoși în 63,33% cazuri. După cum e menționat, ponderea consumatorilor de alcool în cazul index și sănătoși este similară, însă o însemnătate majoră are frecvența și cantitatea consumului de alcool. Cazul index se evidențiază prin întrebuințarea de la 2-3 ori pe săptămână până la întrebuințare zilnică de alcool cu diferență statistic semnificativă față de sănătosul din focar. Ponderea înaltă a consumatorilor de alcool se remarcă la cazul 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. Rezultatul obținut este similar cu datele obținute de Htet KKK și coaut., (2018) numai după ponderea consumatorilor de alcool printre cazurile index și sănătoși și contrar după prevalența consumului de alcool, care autorii remarcă o prevalență de consum de alcool joasă, de 15% pentru ambele grupuri, caz index și sănătoși [140]. Alte studii remarcă o asociere puternică între consumul intens de alcool și TB [170, 171, 129].

Soh AZ. si coaut., (2017) au remarcat că consumul de alcool (≥ 2 băuturi pe zi) a fost asociat cu un risc crescut de tuberculoză atunci când este însoțit de fumat, care este un alt factor de risc pentru dezvoltarea tuberculoză [173].

La nivel global, persoanele care consumă droguri au o incidență înaltă de TB în comparație cu persoanele care nu consumă droguri [174, 175]. Aceste date nu sunt în concordanță cu constatările obținute în studiul realizat de noi, în care s-a atestat câte un caz printre cazurile index și sănătoși care au întrebuințat droguri anterior.

Am studiat nivelul de alimentare a cazului index și sănătos din focar. După consumul de carne diferență statistic semnificativă nu se remarcă. În ambele loturi se consumă rar produse din carne 44,76% în cazurile index și 35,56% persoanele sănătoase. La analiza utilizării produselor lactate s-a constatat că în familii se consumă la fel, fără diferență statistic semnificativă, între cazul index și sănătoși. Consumul rar se evidențiază în ambele loturi – cazul index în 51,43% și sănătoșii în 45,56%. Așadar, utilizarea produselor din carne și a lactatelor este fără diferență statistic semnificativă între loturi, cu consum rar, dat fiind faptul că cazul index și sănătoșii sunt din focarul intradomiciliar de tuberculoză, unde iau mesele în familii. Rezultatele obținute denotă că frecvența consumului de carne și lactate nu sunt factori de risc independenți de dezvoltare a TB în focarele intradomiciliare. Unele studii relatează că probabilitatea ca cazurile care au dezvoltat TB în rândul persoanelor de contact intradomiciliar să consume mese de mai puțin de trei ori pe zi a fost de 4 ori mai mare decât cea a persoanelor care mănâncă de trei ori sau mai mult pe zi [1, 176]. Rezultatele sunt în conformitate cu studiile efectuate în Tanzania [33] și Pakistan [177]. Acest lucru se datorează subnutriției care poate duce la progresia infecției latente la boala TB activă [162, 178-181].

Un moment important care poate 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. Conform datelor obținute atestăm că ieșirea în exteriorul gospodăriei a fost similară atât în cazul index cât și a sănătoșilor - 93,33% și 90,00% respectiv. Nu se remarcă diferență statistic semnificativă cu privire la numărul de contacti din exterior. În cazul index în medie, per zi constituie $13,34 \pm 3,10$ persoane și sănătoșii - $11,17 \pm 1,34$ persoane. Rata de contractare a infecției tuberculoase de către cazul index în afara domiciliului, reprezintă - 31,43% cazuri, evidențiind lanțul de transmitere a infecției tuberculoase. Sănătoșii sunt în contact cu cazul index în gospodărie timp de $12,14 \pm 0,70$ ore/24 ore. Cu toate că sunt supuși unui risc înalt de îmbolnăvire ei rămân sănătoși, aceasta sugerează despre rezistența organismului la infecția tuberculoasă.

S-a analizat efectuarea examenului radiologic al cutiei toracice de către cazul index și sănătoși până la depistarea cazului index. Conform datelor obținute remarcăm, că în termen de mai puțin de un an până la depistarea cazului index, sănătoșii au efectuat examen radiologic în 82,22% cazuri și la un interval de 1-2 ani – în 10,0% cazuri. Cazul index numai în 32,38% a efectuat examen radiologic în termen de până la un an până a fi depistat, în 39,05% mai mult de 2 ani nu a efectuat examenul radiologic. Aceasta s-ar explica prin faptul neangajării în câmpul muncii a cazului index în 63,80% cazuri și nivel înalt de migrație. Rata aflării recente peste hotarele țării în cazul index este semnificativ înalt, 48,57% față de sănătoși.

Cel mai frecvent, cazul index și sănătoșii au migrat peste hotare în Federația Rusă cu diferență semnificativă cu rată înaltă printre cazul index, care constituie 43,81% și sănătoșii în 14,44% ($\chi^2=19,803$; $p<0,05$). În alte țări cazul index a migrat în 3,8% fără diferență semnificativă față de sănătoși ($\chi^2=1,173$; $p>0,05$). Migranții prezintă un risc crescut de boală TB, în special în primii ani după sosirea în țara gazdă [182-185].

Totalizând datele relatate pe parcursul acestui compartiment, menționăm predominarea genului masculin semnificativ în cazurile index, cu vârstă aptă de muncă în ambele grupe, fără diferență semnificativă a vârstei medii, dar mai adultă la cazurile index, 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 cazurile index față de sănătoșii din focar, care ar explica și rata joasă statistic semnificativă de examinare radiologică a cazului index. Abuzul de alcool și tabagismul sunt un factor de risc înalt de dezvoltare a tuberculozei. Cazul index și sănătoșii din focar se alimentează la același nivel, remarcându-se alimentare insuficientă.

Astfel, examinarea sistematică a persoanelor care intră în contact cu pacienți potențial infectați TB constituie o abordare eficientă și specifică față de o depistare mai activă a cazurilor aflate în atenția Programului Național de răspuns la tuberculoză. În acest context, a fost optimizată și implementată metoda de Screening sistematic al persoanelor din grupele cu risc sporit TB și a persoanelor contacte din focarele de tuberculoză pentru depistarea precoce a tuberculozei în care au fost optimizate categoriile de populație cu risc sporit pentru dezvoltarea TB cu efectuarea anuală a screening-ului sistematic la toate categoriile cu excepția la persoanele care încep terapia cu inhibitori ai factorului de necroză tumorală și persoanele tratate prin dializă la care se face la excluderea tuberculozei active [186].

Supravegherea persoanelor din grupele cu risc sporit TB și a persoanelor contacte din focarele de tuberculoză este foarte importantă pentru menținerea sănătății persoanei și reducerii probabilității de transmitere a TB în comunitate. Un moment important pentru un management

eficient al focarului de tuberculoză este identificarea și managementul eficient a sursei probabile de tuberculoză. În acest context completarea Sistemului Informațional de Monitorizare și Evaluare a Tuberculozei (SIME TB) cu informații referitor la *Sursa probabilă de contagiare* va contribui la supravegherea eficientă a focarului intradomiciliar de TB.

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

Prin urmare, totalizând factorii medico-sociali asociați dezvoltării tuberculozei în focarul intradomiciliar, remarcăm la genul masculin tabagismul, consumul abuziv de alcool și migrația ca factori de risc întru dezvoltarea tuberculozei.

4.3. Concluzii la capitolul 4

1. În focarele intradomiciliare de tuberculoză predomină genul masculin printre cazurile index, cu vârstă aptă de muncă în ambele grupe, fără diferență semnificativă a vârstei medii.
2. Nivelul de educație al cazului index și sănătos din focar este similar în ambele categorii și caracterizat prin studii primare, medii incomplete, medii și medii profesionale.
3. S-a remarcat o rată înaltă a persoanelor neangajate în câmpul muncii în cazurile index față de sănătoșii din focar, între care predomină elevii și persoane cu alte ocupații.
4. Tabagismul și abuzul de alcool, după frecvența și cantitatea administrată sunt factori de risc de dezvoltare a tuberculozei, comparativ cu consumul de droguri care nu s-a remarcat printre cazurile index și sănătoși.
5. Frecvența utilizării produselor din carne și a lactatelor denotă o alimentare insuficientă printre cazurile index și sănătoși din focar.
6. Rezultatele obținute relatează grad similar de mobilitate a cazului index și a sănătoșilor din focar, de asemenea și a numărului de persoane contactate din exterior per zi.
7. Rata de contractare a infecției tuberculoase de către cazul index în afara gospodăriei reprezintă 31,43% cazuri, evidențiind lanțul de transmitere extradomiciliară a infecției tuberculoase. Contactul intradomiciliar a persoanelor sănătoase cu cazul index timp de $12,14 \pm 0,70$ ore/24 ore sugerează despre rezistență a organismului față de infecția tuberculoasă.
8. Rată joasă de examinare radiologică a cazului index se explică prin nivel înalt de migrație și rată înaltă a persoanelor neangajate în câmpul muncii în rândul cazurilor index față de sănătoșii din focar.

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

Creșterea endemiei TB, și în special a celei M/XDR la nivel mondial, este o problemă de sănătate publică, ceea ce impune depistarea precoce a tuberculozei pentru abordarea rapidă din punct de vedere clinic a pacientului cu tratament ținut pentru a limita răspândirea și a crește rata de succesul tratamentului [187].

În acest capitol sunt prezentate rezultatele cercetării particularităților microbacteriologice la cazurile index și secundar de tuberculoză din focarul intradomiciliar și concordanța profilurilor de sensibilitate a cazurilor perechi-index-secundar.

Rezultatele prezentate în fig. 5.1 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) și co-prevalente în 19,12% (26/136) cazuri. În rândul cazului co-prevalent predomină cazurile cu BAAR negativ în 76,47% (104/136), în cazurile incidente în 70,22% (158/225).

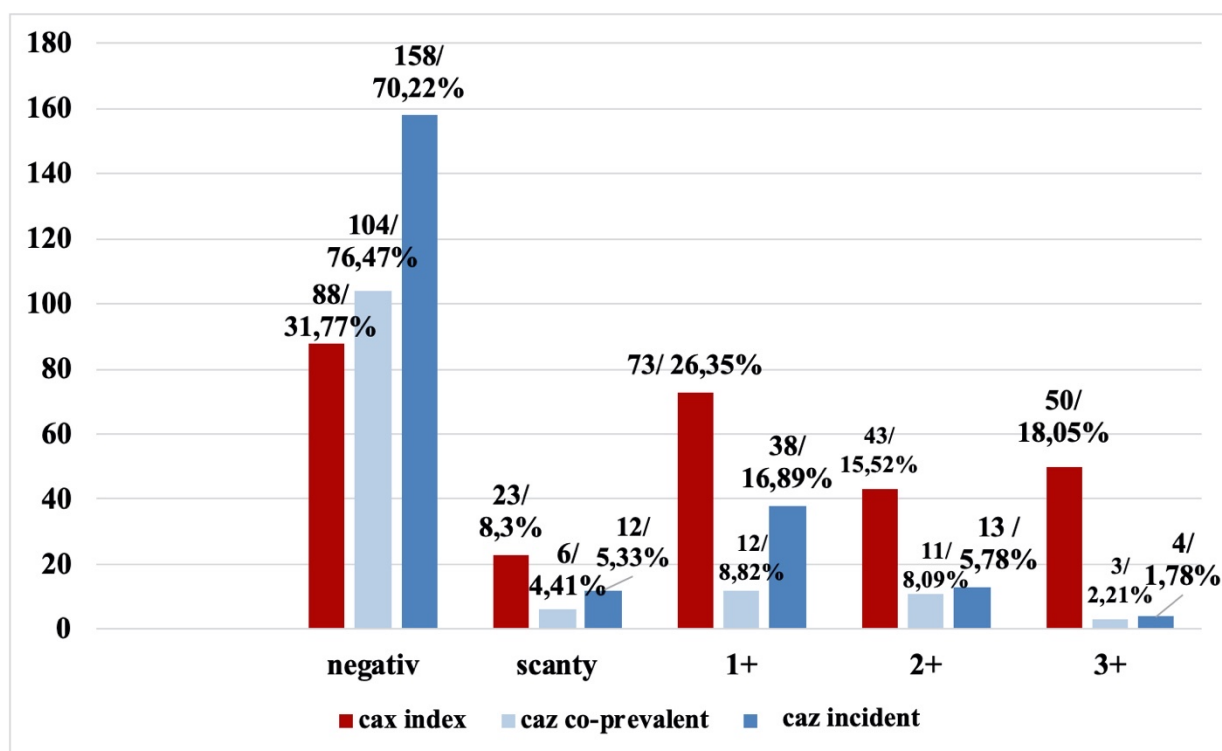


Fig. 5.1. Rezultatele microscopiei a cazurilor secundare în raport cu cazul index (%)

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.

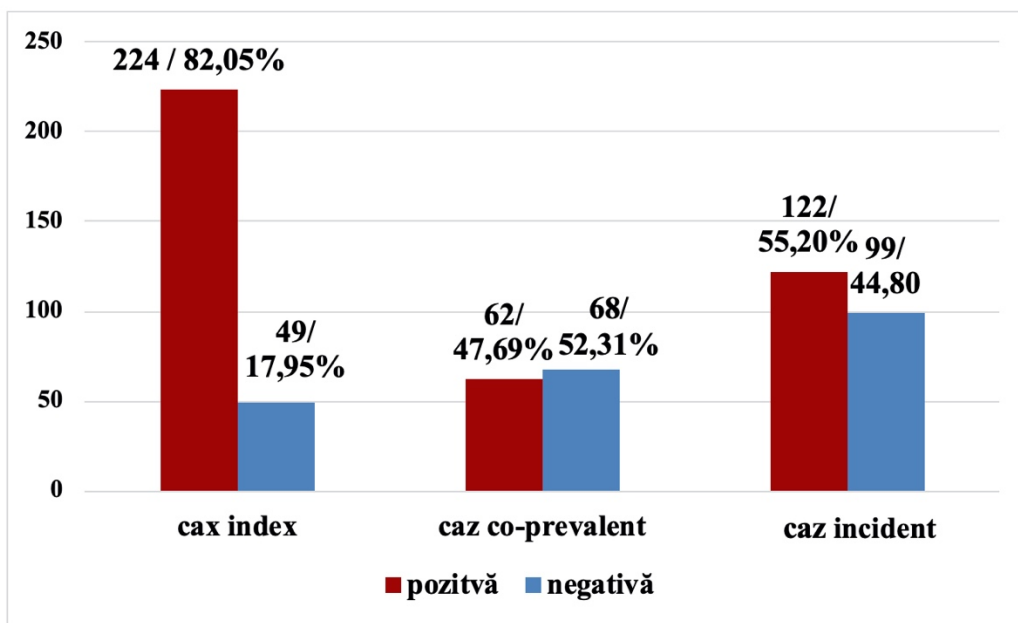


Fig. 5.2. Rezultatele identificării a *M. tuberculosis* prin cultură a cazurilor co-prevalente și incidente în raport cu cazul index (abs/%)

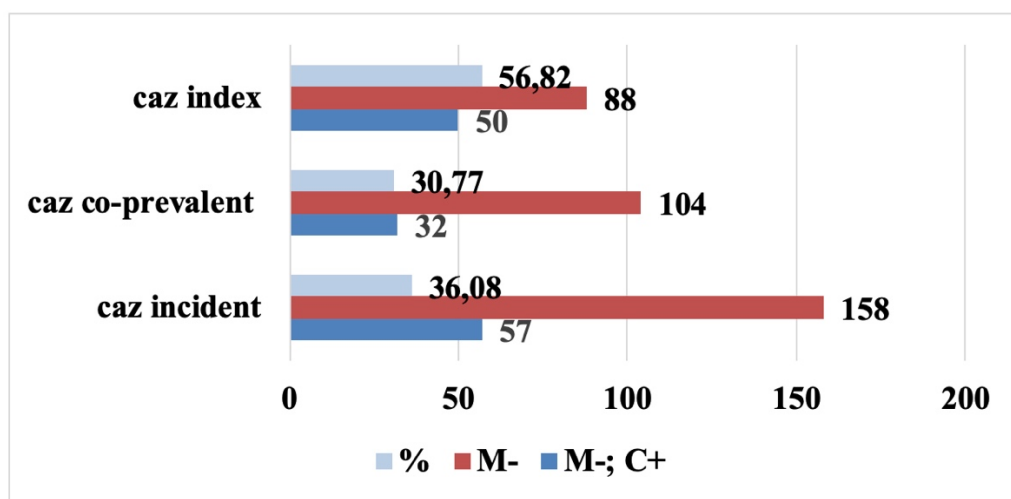


Fig. 5.3. Rezultatele identificării a *M. tuberculosis* prin microscopie cu gradație negativă și cultură pozitivă a cazurilor co-prevalente și incidente în raport cu cazul index (%)

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) în rândul cazurilor co-prevalente și 36,08% (57/158) printre cazurile secundare (fig. 5.3).

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). În rezultat s-a determinat tulpini cu rezistență la R în 45,6% (63) de cazuri, dintre care cu rezistență la HR în 44,9% (62) cazuri. În 52 (37,7%) cazurile index s-a determinat a fi sensibile la toate medicamentele de linia I. Cu rezistență la H cazul index s-a remarcat în 72 (52,2%) de cazuri, în 81 (58,7%) de cazuri rezistent la S, în 50 (36,2%) de cazuri rezistent la E. Cazul index cu rezistență la toate medicamentele de linia I s-a remarcat în 31,2% (43) de cazuri 31,2%, HRS în 13,0% (18) cazuri, cu rezistență la HR și R în câte un caz (0,7%), în 4 (2,9%) cazuri rezistență la HES, în 3,6% (5) cazuri la HS, în câte un caz (0,7%) cu rezistență la H și la ES, în 2 (1,4%) cazuri cu rezistență la E, și la S în 7,2% (10) cazuri (tab. 5.1).

Astfel, în rândul cazurilor index a predominat cazuri 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.

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

Profilurile de sensibilitate studiate la 163 de cazuri secundare de tuberculoză, din focarele intradomiciliare, pentru medicamentele de linia I ((H) izoniazidă, (R) rifampină, (E) etambutol, (S) streptomycină) 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. 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.

Astfel, la cazul secundar s-a remarcat următoarele combinații de rezistență la *M. tuberculosis* la medicamentele antituberculoase de linia I: HRES în 27,0% (44) de cazuri, HRS în 19,0% (31) cazuri, HES în 4 (2,5%), HS în 6 (3,7%) cazuri, cite 2 (1,2%) cazuri cu rezistență la H și E, 8(4,9%) cazuri cu rezistență la S. În 66 (40,5%) cazuri, cazul secundar este sensibil la medicamentele antituberculoase de linia 1 (HRES).

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

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 (tab. 5.3).

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.

Tabelul 5.3. Spectrul de sensibilitate a cazului index pentru medicamentele antituberculoase de linia II

Spectru de sensibilitate	Caz index (n=32)		95% CI
	abs	%	
Am	1	3,13	0,5-15,7
Eto ^R AmLfxCm	2	6,25	1,7-20,1
Eto ^R CsAmCm ^R	1	3,13	0,5-15,7
Eto ^R OfxPasCm	1	3,13	0,5-15,7
Eto ^R KmOfxCs	2	6,25	1,7-20,1
EtoOfx ^R PasAmCm	2	6,25	1,7-20,1
EtoKmPas	1	3,13	0,5-15,7
EtoKmOfxCsPas	2	6,25	1,7-20,1
EtoOfxPas	1	3,13	0,5-15,7
EtoOfxCsPas ^R	1	3,13	0,5-15,7
EtoOfxCsPas	1	3,13	0,5-15,7
Z ^R	1	3,13	0,5-15,7
Eto ^R PasAm ^R LfxCm ^R	1	3,13	0,5-15,7
Eto ^R Cs	1	3,13	0,5-15,7
Eto ^R CsPas	1	3,13	0,5-15,7
Eto ^R OfxPasAmLfxCm	1	3,13	0,5-15,7
Eto ^R OfxCs	1	3,13	0,5-15,7
Eto ^R OfxCsPas	1	3,13	0,5-15,7
Eto ^R KmOfx ^R Pas	1	3,13	0,5-15,7
Eto ^R KmOfx ^R CsPas	1	3,13	0,5-15,7
Eto ^R KmOfxCsPas	1	3,13	0,5-15,7
EtoOfxPasCm	1	3,13	0,5-15,7
EtoOfxPasAmCm	1	3,13	0,5-15,7
EtoKm ^R OfxCs ^R Pas	1	3,13	0,5-15,7
EtoKm ^R OfxCsPas ^R	1	3,13	0,5-15,7
EtoKmOfxCs	1	3,13	0,5-15,7
EtoKmOfxCsPasAm	1	3,13	0,5-15,7
Z	1	3,13	0,5-15,7

Notă: ^R – rezistent

Profilurile de sensibilitate pentru medicamentele antituberculoase de linia II s-au studiat la 54 de cazuri secundare de tuberculoză din focarul intradosmiliar. 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 (tab. 5.4).

Tabelul 5.4. Spectrul de sensibilitate a cazului secundar pentru medicamentele antituberculoase de linia II

Spectru de sensibilitate	Caz secundar (n=54)		95% CI
	abs	%	
KmEto ^R Cm	1	1,85	0,3-9,7
Eto ^R AmLfxCm	11	20,37	11,7-32,9
Eto ^R PasAmLfx	1	1,85	0,3-9,7
Eto ^R AmLfx ^R Cm	2	3,70	1,0-12,5
EtoAmLfx ^R Cm	1	1,85	0,3-9,7
Eto ^R KmOfxCSPas	2	3,70	1,0-12,5
EtoOfxPasCm	3	5,57	1,9-15,1
Eto ^R KmOfxCS	1	1,85	0,3-9,7
EtoOfx ^R PasAmCm	4	7,41	2,9-17,5
EtoKmOfxCs	2	3,70	1,0-12,5
Eto ^R OfxPasCm	1	1,85	0,3-9,7
Eto ^R OfxPasAmCm	3	5,57	1,9-15,1
EtoPas	2	3,70	1,0-12,5
EtoOfxPas ^R Cm	1	1,85	0,3-9,7
EtoAmLfxCmZ	2	3,70	1,0-12,5
Eto ^R Ofx ^R PasCm	1	1,85	0,3-9,7
EtoOfx ^R PasCm	1	1,85	0,3-9,7
EtoKmAmLfx	1	1,85	0,3-9,7
EtoOfxPasAmCm	3	5,57	1,9-15,1
EtoAmLfxCm	5	9,26	4,0-19,9
EtoOfxPasAmCm ^R	1	1,85	0,3-9,7
Eto ^R AmLfxCmZ	1	1,85	0,3-9,7
Eto ^R KmOfxPas	1	1,85	0,3-9,7
Eto ^R OfxAmLfxCm	1	1,85	0,3-9,7
EtoKmOfxCsPasAm	1	1,85	0,3-9,7
Z	1	1,85	0,3-9,7

Notă: ^R – rezistent

Astfel, în rândul cazurilor secundare de tuberculoză dezvoltată la contactele intradomiciliare a predominat cazuri cu tulpini cu rezistență la medicamentele de linia a II, 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 tuberculoză.

În cazul când rezultatele TSM 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 ($\chi^2= 318,673$; $p<0,001$).

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.

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 cazul index rezistent HS (tab. 5.5).

Tabelul 5.5. 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 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 scundare 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 rezistente la HRS, în câte un caz (0,6%) HS, E și S (tab. 5.5).

Concordanța profilului de rezistență la medicamentele antituberculoase de linia II s-a studiat la 54 perechi index-secundar, formate din 32 cazuri index și 54 cazuri secundare de tuberculoză din focarul intradomiciliar. În 40,7% (22/54) de perechi index-secundar 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 (tab. 5.6).

Tabelul 5.6. Perechi index-secundar cu rezultatele testării de sensibilitate pentru medicamentele de linia II

Caz index	Caz secundar	Perechi index-secundar (n=54)			Chi-Square (χ^2), Valoarea p
		abs	%	% (n=54)	
H ^R R ^R ES ^R Am	H ^R R ^R ES ^R KmEto ^R Cm	1	100,0	1,85	$\chi^2= 1169,1$ $p<0,001$
H ^R R ^R ES ^R Eto ^R AmLfxCm	H ^R R ^R ES ^R Eto ^R AmLfxCm	2	66,7	3,72	
	H ^R R ^R ES ^R Eto ^R PasAmLfx	1	33,3	1,85	
		3	100,0		
H ^R R ^R ES ^R Eto ^R CsAmCm ^R	H ^R R ^R ES ^R Eto ^R AmLfxCm	1	100,0	1,85	
H ^R R ^R ES ^R Eto ^R OfxPasCm	H ^R R ^R ES ^R Eto ^R AmLfx ^R Cm	2	66,7	3,72	
	H ^R R ^R ES ^R EtoAmLfx ^R Cm	1	33,3	1,85	
		3	100,0		
H ^R R ^R ES ^R Eto ^R KmOfxCs	H ^R R ^R ES ^R Eto ^R KmOfxCSPas	1	33,3	1,85	
	H ^R R ^R ES ^R EtoOfxPasCm	1	33,3	1,85	
	H ^R R ^R ES ^R Eto ^R KmOfxCs	1	33,3	1,85	
		3	100,0		
H ^R R ^R ES ^R EtoOfx ^R PasAmCm	H ^R R ^R ES ^R EtoOfx ^R PasAmCm	1	100,0	1,85	
H ^R R ^R ES ^R EtoKmPas	H ^R R ^R ES ^R EtoKmOfxCs	1	100,0	1,85	
H ^R R ^R ES ^R EtoKmOfxCsPas	H ^R R ^R ES ^R Eto ^R AmLfxCm	2	100,0	3,72	
H ^R RE ^R S ^R EtoOfxPas	H ^R RE ^R S ^R Eto ^R OfxPasCm	1	100,0	1,85	
H ^R RE ^R S ^R EtoOfxCsPas ^R	H ^R RE ^R S ^R EtoOfxPasCm	1	100,0	1,85	
H ^R RE ^R S ^R EtoOfxCsPas	H ^R R ^R ES ^R Eto ^R OfxPasAmCm	1	100,0	1,85	
H ^R R ^R E ^R S ^R Z ^R	H ^R R ^R ES ^R EtoPas	1	100,0	1,85	
H ^R R ^R E ^R S ^R Eto ^R AmLfxCm	H ^R R ^R ES ^R Eto ^R AmLfxCm	1	50,0	1,85	
	H ^R R ^R E ^R S ^R EtoOfxPas ^R Cm	1	50,0	1,85	
		2	100,0		
H ^R R ^R E ^R S ^R Eto ^R PasAm ^R LfxCm ^R	H ^R R ^R ES ^R EtoAmLfxCmZ	1	100,0	1,85	
H ^R R ^R E ^R S ^R Eto ^R Cs	H ^R R ^R ES ^R Eto ^R AmLfxCm	1	50,0	1,85	
	H ^R R ^R ES ^R Eto ^R Ofx ^R PasCm	1	50,0	1,85	
		2	100,0		

continuare

Caz index	Caz secundar	Perechi index-secundar (n=54)			Chi-Square (χ^2), Valoarea p
		abs	%	% (n=54)	
H ^R R ^R E ^S R ^R Am	H ^R R ^R E ^S R ^R KmEto ^R Cm	1	100,0	1,85	$\chi^2=1169,1$ p<0,001
	H ^R R ^R E ^S R ^R Eto ^R AmLfxCm	1	33,3	1,85	
	H ^R R ^R E ^S R ^R EtoOfx ^R PasCm	1	33,3	1,85	
		3	100,0		
H ^R R ^R E ^S R ^R Eto ^R OfxPasAmLfxCm	H ^R RES ^R Eto ^R OfxPasAmCm	1	100,0	1,85	
H ^R R ^R E ^S R ^R Eto ^R OfxCs	H ^R R ^R E ^S R ^R Eto ^R KmOfxCsPas	1	100,0	1,85	
H ^R R ^R E ^S R ^R Eto ^R OfxCsPas	H ^R R ^R E ^S R ^R Eto ^R AmLfxCm	1	100,0	1,85	
H ^R R ^R E ^S R ^R Eto ^R KmOfx ^R Pas	H ^R R ^R E ^S R ^R EtoOfx ^R PasAmCm	1	100,0	1,85	
H ^R R ^R E ^S R ^R Eto ^R KmOfx ^R CsPas	H ^R RES ^R EtoKmAmLfx	1	100,0	1,85	
H ^R R ^R E ^S R ^R Eto ^R KmOfxCs	H ^R R ^R ES ^R EtoOfxPasCm	1	100,0	1,85	
H ^R R ^R E ^S R ^R Eto ^R KmOfxCsPas	H ^R R ^R ES ^R Eto ^R AmLfxCm	1	33,3	1,85	
	H ^R R ^R ES ^R EtoAmLfxCmZ	1	33,3	1,85	
	H ^R R ^R E ^S R ^R EtoPas	1	33,3	1,85	
		3	100,0		
H ^R R ^R E ^S R ^R EtoOfx ^R PasAmCm	H ^R R ^R ES ^R EtoOfx ^R PasAmCm	1	50,0	1,85	
	H ^R R ^R E ^S R ^R EtoOfx ^R PasAmCm	1	50,0	1,85	
		2	100,0		
H ^R R ^R E ^S R ^R EtoOfxPasCm	H ^R RESEtoOfxPasAmCm	1	100,0	1,85	
H ^R R ^R E ^S R ^R EtoOfxPasAmCm	H ^R R ^R ES ^R EtoAmLfxCm	1	16,7	1,85	
	H ^R R ^R E ^S R ^R Eto ^R AmLfxCm	1	16,7	1,85	
	H ^R R ^R E ^S R ^R Eto ^R OfxPasAmCm	1	16,7	1,85	
	H ^R R ^R E ^S R ^R EtoAmLfxCm	1	16,7	1,85	
	H ^R R ^R E ^S R ^R EtoOfxPasAmCm	2	33,3	3,72	
		6	100,0		
H ^R R ^R E ^S R ^R EtoKm ^R OfxCs ^R Pas	H ^R R ^R E ^S R ^R EtoOfxPasAmCm ^R	1	100,0	1,85	
H ^R R ^R E ^S R ^R EtoKm ^R OfxCsPas ^R	H ^R R ^R ES ^R Eto ^R AmLfxCmZ	1	100,0	1,85	
H ^R R ^R E ^S R ^R EtoKmOfxCs	H ^R R ^R E ^S R ^R Eto ^R KmOfxPas	1	100,0	1,85	
H ^R R ^R E ^S R ^R EtoKmOfxCsPas	H ^R R ^R E ^S R ^R EtoAmLfxCm	2	100,0	3,72	
H ^R R ^R E ^S R ^R EtoKmOfxCsPasAm	H ^R R ^R ES ^R Eto ^R OfxAmLfxCm	1	50,0	1,85	
	H ^R R ^R E ^S R ^R EtoKmOfxCsPasAm	1	50,0	1,85	
		2	100,0		
HRESZ	H ^R R ^R E ^S R ^R EtoAmLfxCm	1	50,0	1,85	
	HRESZ	1	50,0	1,85	
		2	100,0	1,85	
Total perechi		54			

Notă: ^R – 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 corespondere este cu diferență statistic semnificativă ($\chi^2=1169,1$; p<0,001) (tab. 5.6).

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 (tab. 5.6).

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) cazuri, femeile 23,3% (120) cazuri ($p < 0,05$) (fig. 5.4). Vârsta medie a bărbaților $39,7 \pm 13,7$, a femeilor $36,5 \pm 16,0$ ani.

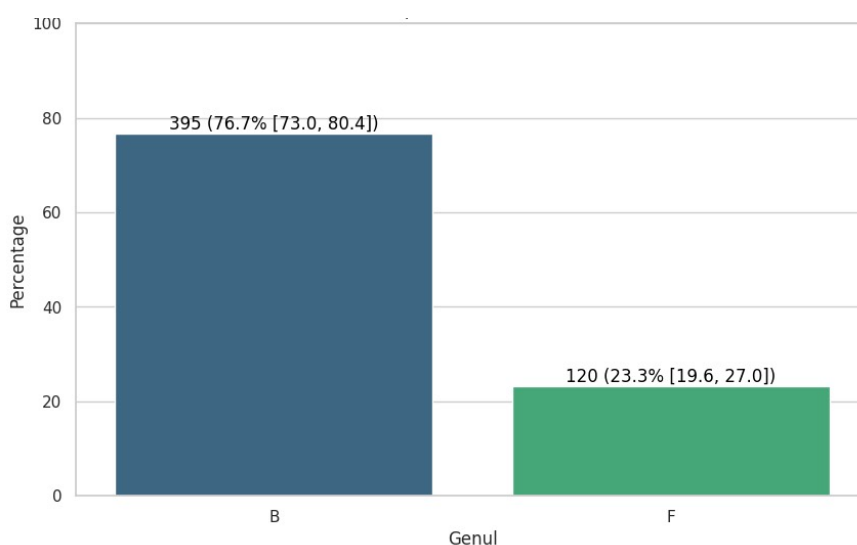


Fig. 5.4. Repartiția cazurilor după gen (% , 95%CI)

Cazurile studiate au fost din următoarele teritorii administrative: regiunea de **nord** - Florești, Dondușeni, Glodeni, Rîșcani, Soroca, Drochia, Sîngerei, Briceni, Edineț, Fălești, mun. Bălți; **centru** – Orhei, Hîncești, Nisporeni, Telenești, Rezina, Șoldănești, Ialoveni, Strășeni, Calarași, Ungheni, Criuleni, Anenii-Noi, mun. Chișinău; **sud** – Taraclia, Cimișlia, Căușeni, Leova, Cahul, Ștefan-Vodă, Cantemir, Comrat.

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. 5.5).

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

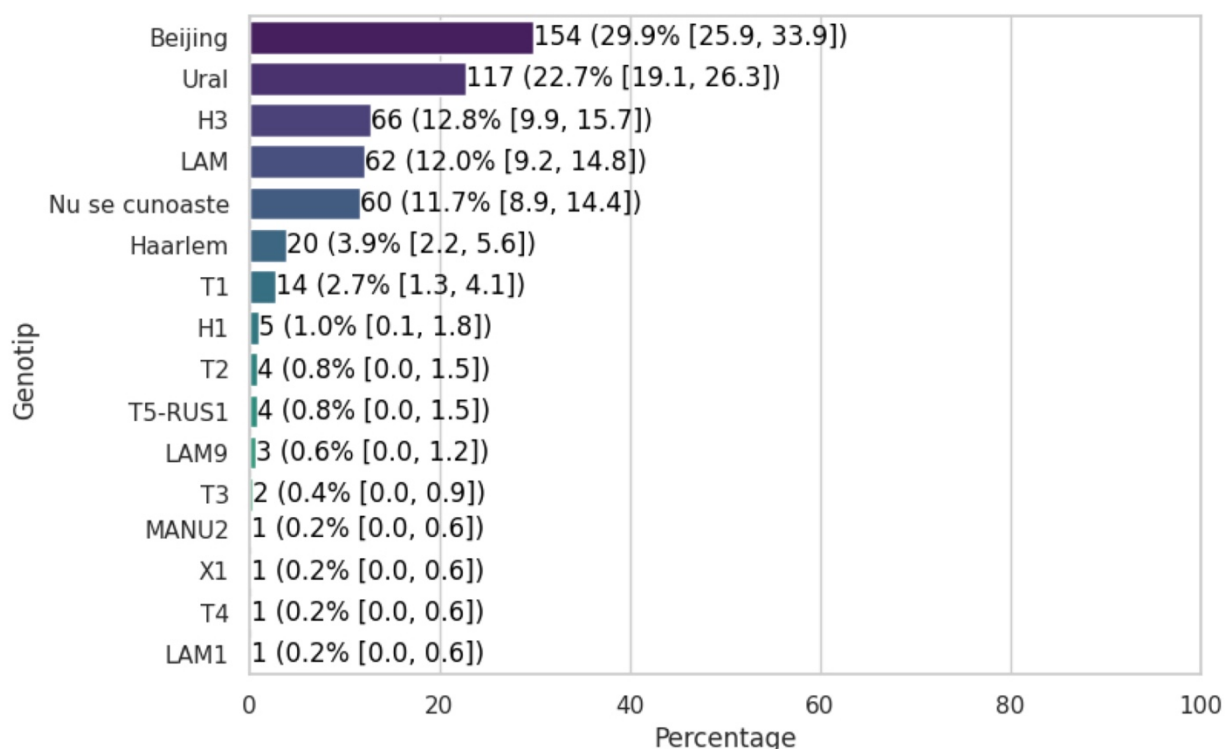


Fig. 5.5. Frecvența genotipurilor izolatelor de *M. tuberculosis*

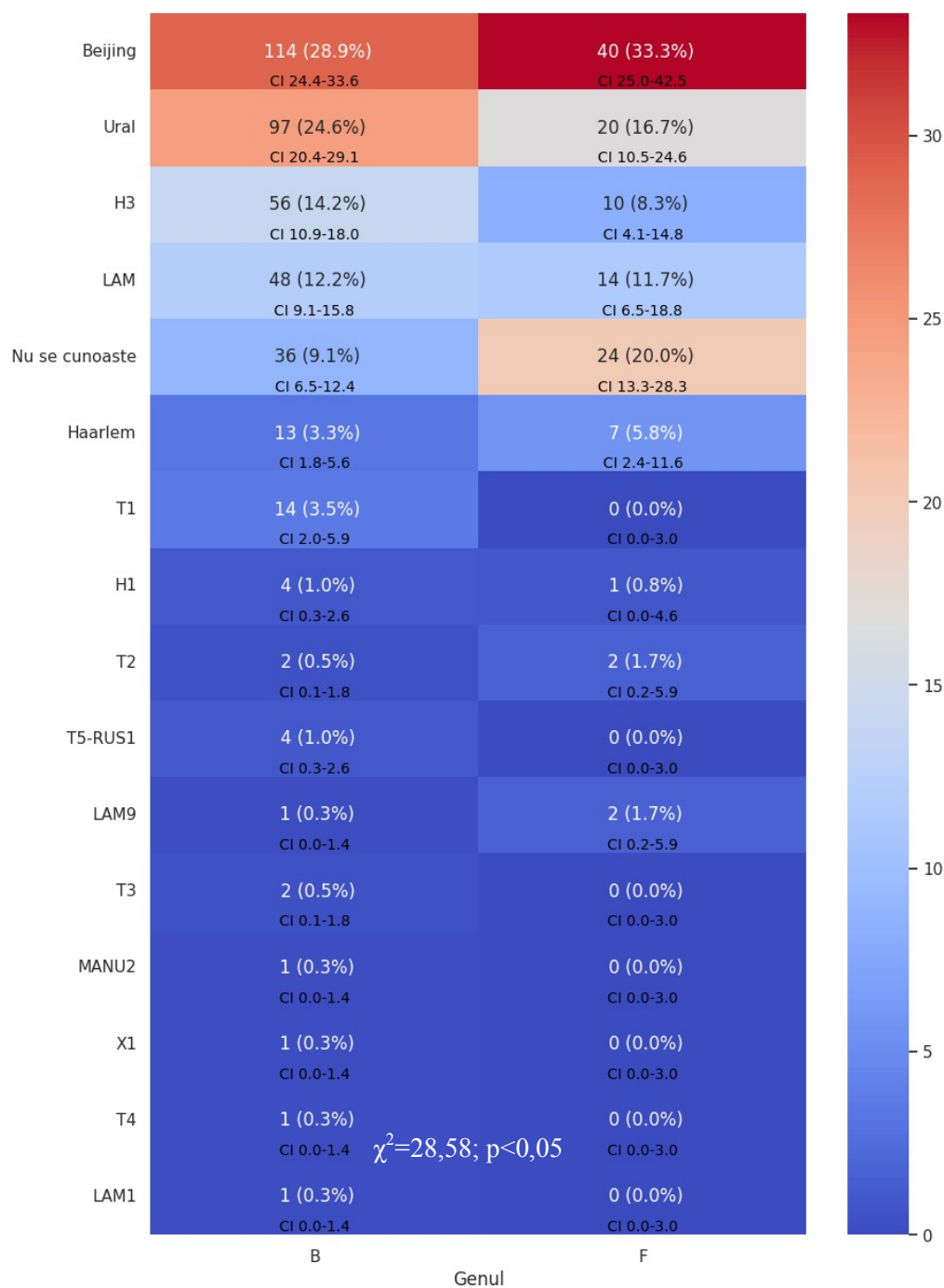


Fig. 5.6. Frecvența genotipului *M. tuberculosis* în structură după gen

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) (fig. 5.6).

Analiza datelor după vârstă relatează asocierea vârstei mai tinere cu genotipul Beijing a *M. tuberculosis* 38,0±13,4 în comparație cu vârsta de 42,7±13,1 asociată cu genotipul Ural, vârsta de 40,1±11,5 a cazurilor infectate cu genotipul H3 și media vârstei 41,1±11,1 asociată cu genotipul LAM (tab. 5.7).

Tabelul 5.7. Vârsta medie a cazurilor index asociată genotipului *M. tuberculosis*

Genotip	Nr. abs	Vârsta/ani			
		Medie	SD	min	max
Beijing	154	38,0	13,4	1,0	71,0
Ural	117	42,7	13,1	9,0	79,0
H3	66	40,1	11,5	20,1	64,7
LAM	62	41,1	14,1	12,0	73,0
Nu se cunoaste	60	27,0	16,5	1,0	62,0
Haarlem	20	39,8	14,5	16,0	71,0
T1	14	44,6	10,6	29,8	69,1
H1	5	40,4	14,8	19,1	58,1
T2	4	41,9	13,9	23,5	54,2
T5-RUS1	4	47,7	12,5	33,2	63,4
LAM9	3	53,8	19,7	34,8	74,2
T3	2	39,1	8,6	33,1	45,2
MANU2	1	45,4	0,0	45,4	45,4
X1	1	27,3	0,0	27,3	27,3
T4	1	50,5	0,0	50,5	50,5
LAM1	1	57,2	0,0	57,2	57,2

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. În fig. 5.7. sunt redată limitele de vârstă raportate la genotipul *M. Tuberculosis*.

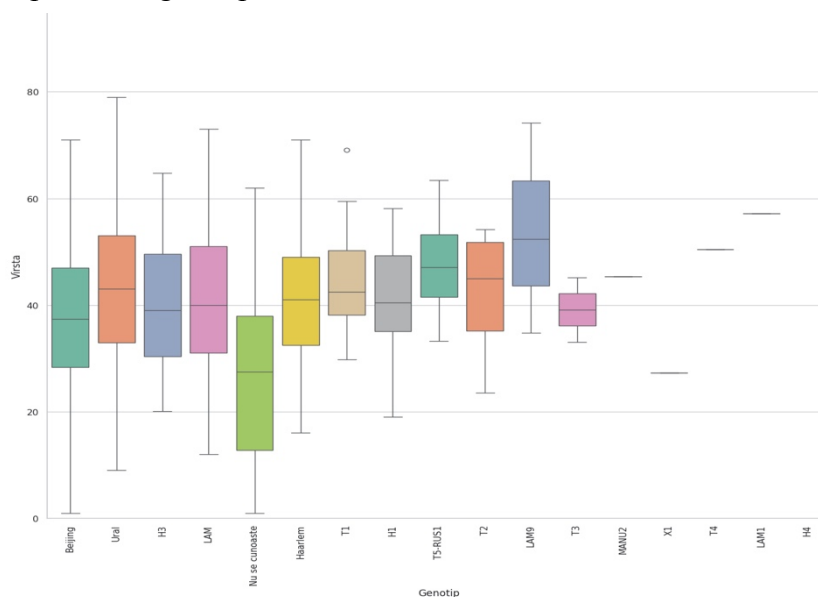


Fig. 5.7. Intervalul de vârstă asociat genotipului *M. tuberculosis*



Fig. 5.8. Frecvența genotipului *M. tuberculosis* în structura tipului de pacient

cazuri, 11,8% cu recidivă a tuberculozei, 7,8% cu cazurile cu retratament al tuberculozei (fig. 5.8).

Genotipul Beijing este asociat, statistic semnificativ ($\chi^2=195,93; p<0,001$), cu rezistența 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 (Anexa 3).

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-

La analiza asocierii genotipurilor izolatelor de *M. tuberculosis* cu istoricul tratamentului antituberculos anterior s-a determinat, că genotipul Beijing este asociat semnificativ statistic ($p<0,001$) 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 retratament și 10,0% cu recidiva. Genotipul LAM este asociat cu Caz Nou în 14,0%

27,4], tratament încheiat. Frecvențele sunt statistic semnificative ($\chi^2=161,04$; $p<0,001$) în raport cu alte genotipuri identificate (Anexa 4).

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% bărbați și 23/39,7% femei, inclusive 20/34,5% copii încadrați 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. 5.9).

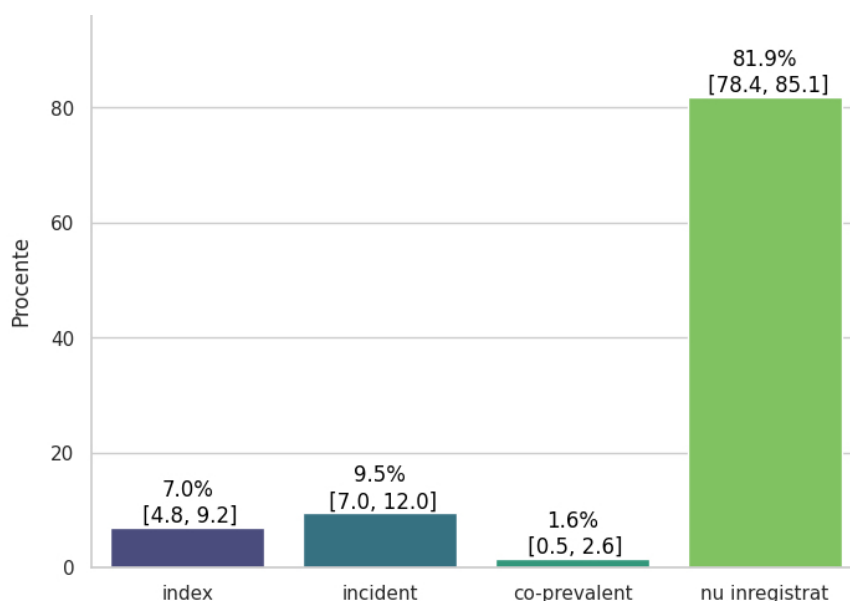


Fig. 5.9. Cazuri incidente și co-prevalente dezvoltate în focarul intradomiciliar de tuberculoză

Spectrul genotipului *M. tuberculosis* care a dezvoltat cazuri de tuberculoză în focarul intradomiciliar este prezentat în Anexa 5. 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% [95%CI=12,1-42,2] focare intradomiciliare 2/22,2% cazuri co-prevalente și 10/20,4% cazuri incidente de tuberculoză. Genotipul Ural a dezvoltat în 7/19,4% [95%CI=8,2-36,0] 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% [95%CI=4,7-29,5] 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% [95%CI=0,1-14,5] 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 5.8.

Tabelul 5.8. 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.5.9).

Tabelul 5.9. 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 1. 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, în rândul cazurilor 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 1. 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.

5.5. Sinteza la capitolul 5

Contactele intradomiciliare ale pacienților cu TB prezintă un risc înalt de a fi infectați cu *Mycobacterium tuberculosis* și de a dezvolta boala TB [75]. Gradul de contagiozitate a persoanei bolnave de TB, contactul cu sursa de infecție, condițiile de viață supraaglomerate cresc riscul de transmitere a TB [85]. Persoanele care contactează în cadrul familiei cu un bolnav de TB sunt supuse unui risc mai mare decât cele ce contactează ocazional cu sursa de infecție [86]. Riscul unei persoane care a contactat cu sursa de infecție de a se îmbolnăvi depinde de contagiozitatea pacientului cu TB, de durata și proximitatea contactului [63] și sensibilitatea persoanei care a contactat [83, 105].

M. tuberculosis se transmite în cea mai mare parte prin nucleeele de picături produse în timpul tusei, vorbirii, cântatului sau strănutului [188]. Cel mai important factor de risc în dezvoltarea TB activă îl reprezintă contactul cu cazul de TB care prezintă frociu pozitiv [16]. Densitatea bacililor în frociul de spută este un factor de risc semnificativ în transmiterea *M. tuberculosis* [40, 189, 191]. Clasificarea sputei este o metodă semnificativă de estimare a riscului de transmitere [192]. Rezultatele obținute în studiul realizat de noi în urma studierii microscopiei, în funcție de gradația rezultatului, a cazurilor co-prevalente și incidente în raport cu cazul index relatează despre o pondere înaltă a cazurilor cu rezultat BAAR cu gradație negativă 76,47% și respectiv în 70,22%. Gradație intens pozitivă s-a atestat în rândul cazului index - 59,93% care corelează și cu forma tuberculozei, printre care predomină forme extinse cu distrucție [193].

Deși pacienții cu TB cu frociu negativ sunt mai puțin infecțioși decât pacienții cu TB cu frociu pozitiv, ei contribuie, de asemenea, la transmiterea TB. Unii autori remarcă 10-20% din transmiterea TB la nivel de populație este atribuită cazurilor de TB cu frociu negativ [192, 194] alte studii raportează 17–22% au fost cauzate de o sursă cu frociu negativ [194, 195]. Rezultatele noastre relatează, că 56,82% (50/88) cazuri în rândul cazului index cu rezultat BAAR cu gradație negativă au fost atestați cu cultură pozitivă, în 30,77% (32/104) printre cazurile co-prevalente și 36,08,% (57/158) printre cazurile secundare.

Tostmann A, (2008) ș.a. în studiul realizat concluzionează că rata relativă de transmitere în rândul pacienților cu TB cu frociu negativ, în comparație cu pacienții cu TB cu frociu pozitiv, a

fost de 0,24 (CI 95%, 0,20-0,30). Cazurile secundare din grupurile cu un caz index cu TB cu specimen negativ au avut mai frecvent statut cu specimen negativ, comparativ cu cazurile secundare din grupurile cu un caz index cu specimen pozitiv TB. Urmărirea contactelor a relatat că 6,2% aveau TB cu specimen negativ. Astfel, autorii remarcă că, pacienții cu TB cu specimen negativ, și cultură pozitivă sunt responsabili pentru 13% din transmiterea TB în Țările de Jos [192].

Unii autori, deasemenea, menționează că contactii din focarele cu caz index cu tuberculoză fibrocavitară și BAAR+ sunt cu risc mai înalt de a dezvolta tuberculoză [14]. Iavorschi C. și coaut. (2009) relatează incidența a tuberculozei, fără diferență statistic semnificativă, dezvoltată la contactii cu bolnavi BAAR-pozitiv și BAAR-negativ ($p > 0,05$) [14].

Într-un studiu se remarcă că printre 456 de contacte intradomiciliare din 93 de cazuri index de TB, 6,4% (29) dintre contacte au dezvoltat tuberculoză pulmonară confirmată bacteriologic, dintre care 2,9% (13) au fost pozitive pentru MTB/RIF GeneXpert, 3,9% (18) au fost pozitive prin cultură și 0,9% (4) au fost pozitive prin microscopie [33].

Rezultatele obținute în cadrul studiului nostru relatează creșterea *M. tuberculosis* prin cultură în 82,05% (224) printre cazurile index, printre cazurile co-prevalente în 47,69% (62) și 55,20% (122) printre cazurile secundare. Rezultat negativ a culturii a predominat printre cazul co-prevalent de tuberculoză în 52,31% (68), urmat de cazurile secundare de tuberculoză – 44,80% (99) de cazuri.

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. Numărul semnificativ mai mare a cazurilor cu microscopie negativă printre cazul co-prevalent și secundar rezultă din rata mai înaltă printre aceste cazuri a formelor de tuberculoză a ganglionilor limfatici, TB pleurei, complex tuberculos primar.

În studiul realizat, am studiat profilurile de sensibilitate la 138 de cazuri index de tuberculoză pentru medicamentele de linia I ((H) izoniazidă, (R) rifampină, (E) etambutol, (S) streptomycină). Prevalența rezistenței la unul sau mai multe medicamente anti-TB de linia I a fost în 62,3% (86/138) cazuri. Un total de 45,6% dintre cazurile index au fost cu rezistență la HR, inclusiv un caz cu RR (0,7%). Cazul index cu rezistență la toate medicamentele de linia I s-a remarcat în 31,2% (43/138) de cazuri. Datele din literatură sunt variate. Gupta A. și coaut. (2020) relatează dintre 284 de cazuri index, 74,6% (212) au fost confirmate TB-MDR, dintre care 33,9% (72) cu RR [149]. Alt studiu relatează 1274 (38,0%) de cazuri index cu izolate rezistente la cel puțin un medicament, după cum urmează: 538 (16,0%) la un singur medicament, 478 (14,0%) la izoniazidă și rifampicină și 258 (7,0%) la mai mult de un medicament, dar nu rezistent la HR [56].

Printre cazurile secundare prevalența rezistenței la unul sau mai multe medicamente anti-TB de linia I a fost în 59,50% (97/163) cazuri, printre care rezistență la HR în 46,0% (75) cazuri, dintre care la toate 4 medicamente de linia I (HRES) în 27,0% (44) de cazuri.

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. Datele obținute corelează cu datele altor autori. În rezultatul studierii spectrului de rezistență a cazurilor secundare din focarul intradomiciliar de TB constată 68,0% de cazuri sensibile și 26,0% cu rezistență la HR și 6,0% cazuri RR [149]. Un șir de studii remarcă prevalența cazurilor cu multidrogrezistență printre cazurile secundare de TB din focarele intradomiciliare. Parr JB și coaut (2014) remarcă TB-MDR în 88,4% de cazuri [39]. Alt studiu relatează, că 72,0% din cazurile secundare au fost diagnosticate cu TB-MDR, 16,0% cazuri cu mono- sau polirezistență și 12,0% cazuri sensibile la toate preparatele antituberculoase de linia I (rifampicină, izoniazidă, streptomycină și etambutol) [118]. Amanullah F. și coaut., (2014) relatează 57,1% de cazuri secundare din focarul intradomiciliar diagnosticate cu TB-MDR [197]. Alt studiu relatează că contactii din focarele intradomiciliare cu caz index TB-MDR sunt expuse riscului de infectare cu TB-MDR [198].

Tulpini cu rezistență la cel puțin un medicament de linia a II printre cazurile index s-a determinat în 65,63% (21/32) și 62,95% (34/54) printre cazurile secundare. Rezistența la fluorochinolone/injectabile de linia II a predominat la cazurile index - 25,03% și 18,51% la cazurile secundare [199]. Shibabaw A, și coaut., (2020) raportează o prevalență mai joasă printre tulpinile TB-MDR a rezistenței la cel puțin un medicament de linia a doua în 6,3%, câte 3,4% cu rezistență la FQ și injectabile de linia II și un caz (0,6%) a fost rezistent pentru ambele medicamente FQ și injectabile de linia a doua [190]. Constatări similare sunt relatate și în studiul realizat de Monde N., și coaut. (2023) unde 6,5% revin cazurilor TB-XDR și 3,2% pentru cazuri pre-TB-XDR printre pacienții cu TB-MDR [41]. Uni autori atestă rezistența FQ și injectabile de linia a doua au fost detectate în 34,2% și, respectiv, 8,1% izolate [200].

Rezultatele studiului realizat de noi atestă că TB-MDR s-a determinat a fi cu prevalență similară printre cazurile index și cazurile secundare 45,6% și 46,0% respective. Cazul index cu rezistență la toate medicamentele antituberculoase de linia I (HRES) s-a remarcat în 31,2% (43) de cazuri, și în 27,0% (44) la cazul secundar. De asemenea, s-a evidențiat rezistența la medicamentele de linia a doua în rândul cazurilor de TB-MDR. Izolatele pre-TB-XDR au reprezentat 25,03% (8/32) printre cazurile index și 18,51% (10/54) printre cazurile secundare. Cazuri TB-XDR în studiul realizat de noi nu s-au înregistrat.

Am estimat proporția de contacte din focarul intradomiciliar ale căror rezultate ale testului de sensibilitate la medicamente de linia I sunt în concordanță cu cele ale cazului index cu

tuberculoză. La analiza 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, 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. În altă ordine de idei, din 51 de perechi cazuri index-secundar unde cazul index este cu spectrul HRES rezistent, cazul secundar a concordat cu rezistența la H și R în 82,35% (42/51) cazuri, dintre care 58,8% (30/51) izolatele au concordat cu cazul index pentru rezistență la toate preparatele de linia I (HRES). Datele din literatură relatează concordanță variată a rezultatelor testului de sensibilitate la medicamente de linia I a cazului secundar în raport cu cele ale 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% [38]. Parr JB, și coaut., (2014) au studiat concordanța spectrului de rezistență pentru izoniazidă, rifampină, etambutol, streptomycină și pirazinamidă la 112 perechi intradomiciliare index-contact, dintre 758 contacte intradomiciliare cu caz index cu tuberculoză MDR confirmată. Conform datelor obținute de autori, dintre contactele intradomiciliare care au dezvoltat tuberculoză, 88,4% (99) cazuri au avut izolate rezistente la izoniazidă și rifampină, iar 41 de contacte (36,6%) au avut izolate cu rezultate care erau în concordanță cu izolatele cazului index pentru etambutol, streptomycină și pirazinamidă [39]. Un alt studiu atestă 43,7% contacti din focarele intradomiciliare cu caz index TB-MDR au fost diagnosticați cu TB-MDR și cu rezultat TSM în concordanță cu cazul index TB-MDR. Discordanță s-a relatat în 31,3% cazuri, care au fost diagnosticate cu TB-XDR și 6,3% au fost sensibile sau cu monorezistență [201]. Cinci din șase contacte de cazuri index TB-MDR și nouă din nouă contacte de cazuri index cu TB sensibilă care au dezvoltat TB au avut aceleași profiluri de sensibilitate ca și cazurile index. Izolatul unui contact al unui caz index TB-MDR a fost pe deplin sensibil la medicamentele [80].

Concordanța HR substanțial mai mare decât concordanța globală a rezistenței la medicamente poate fi argumentată prin discordanța în profilul complet de rezistență la medicamente care ar putea fi datorat reproductibilității și fiabilității mai scăzute a TSM pentru anumite medicamente, inclusiv pirazinamidă, etambutol și streptomycină [202-204].

Printre cazurile index ale căror izolate au fost rezistente la toate cele 4 medicamente antituberculoase de linia I, contactele perechi au avut în 11,8% (6/51) izolate sensibile la toate preparatele antituberculoase de linia I și 10,2% (6/59) contacte ale cazului index sensibil pentru HRES, cazul secundar este cu izolate rezistente la toate preparatele antituberculoase de linia I, și izolate care au fost sensibile la unul sau mai multe dintre aceste medicamente.

În literatura de specialitate este relatat cu privire la prevalența cazurilor cu rezistență la preparatele de linia II, însă insuficient este elucidată concordanța spectrului de sensibilitatea a cazului secundar în raport cu cazul index.

În studiul realizat, concordanța profilului de rezistență la medicamentele antituberculoase de linia II s-a atestat în 40,7% (22/54) de perechi index-secundar. 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 concordanță în 70,4% (38/54) cazuri perechi, 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. Corespunderea 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). 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 rezistență 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%). Un studiu atestă concordanță în spectrul de rezistență a cazurilor secundare din focarele intradomiciare cu caz index TB-XDR, în 59,4%. În 25,0% cazuri au fost diagnosticate cu TB-MDR și 6,3% au fost sensibile sau cu monorezistență, care au fost considerate discordante față de cazurile lor index deoarece aveau rezultate TSM diferite [201].

Aceste variații ale rezistenței la medicamentele antituberculoase între diferitele studii din diferite țări ar putea fi atribuite diversității metodelor de diagnosticare utilizate, respectării slabe a tratamentului în rândul pacienților, dimensiunii loturilor examinate, confecției TB/HIV, managementului de caz al pacienților cu TB-DR și alte cauze [40-44].

Rezultatele obținute în cadrul studiului realizat constată concordanță a profilului de rezistență la medicamentele antituberculoase de linia I (HRES) în 63,2% de cazuri perechi index-secundar, și în 40,7% de perechi a avut același profil de sensibilitate pentru medicamentele antituberculoase de linia II, printre care concordanță pentru Fluorochinolone Ofx/Lfx în 70,4% cazuri perechi și pentru medicamentele injectabile de linia II Am/Km/Cm spectrul de sensibilitate a corespuns în 68,5%.

Datele oferă dovezi semnificative pentru a susține practica de elaborare a strategiei de tratament a unui contact intradomicilar cu TB până la obținerea rezultatelor TSM prin utilizarea

unui regim de tratament antituberculos adaptat la rezultatele TSM ale cazului index, 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. Discordanța spectrului de rezistență confirmă necesitatea testării sensibilității la medicamentele antituberculoase pentru cazurile secundare întru optimizarea schemelor de tratament.

Diversitatea genotipului tulpinilor de *M. tuberculosis* studiate s-a caracterizat prin predominarea genotipului familiei Beijing, urmat de genotipul Ural, H3, LAM, date menționate și în alte studii [205, 206, 207].

În rezultatul studiului s-a determinat predominarea genotipului Beijing la femei 33,3% cazuri, genotipul Ural în 16,7% și LAM în 11,7%. La bărbați genotipul Beijing a constituit 28,9% cazuri după care urmează genotipul Ural 24,6% și H3 14,2%. Pe lângă gen, vârsta a fost un alt factor important pentru infecția cu tulpina genotipului Beijing. Rezultatele analizei după vârstă, relatează asocierea vârstei mai tinere cu genotipul Beijing a *M. tuberculosis* ($38,0 \pm 13,4$ ani) în comparație cu vârsta asociată genotipurilor Non-Beijing. Studiile realizate de alți autori relatează, că persoanele mai tinere sub 25 de ani erau mai predispuse să fie infectate cu tulpini de genotip Beijing [208, 55]. Datele obținute, confirmă rezultatele altor autori, că persoanele tinere au mai multe șanse de a fi infectați cu genotipul Beijing *M. tuberculosis* în comparație cu genotipurile Non-Beijing.

Datele obținute relatează asociere semnificativă statistic ($p < 0,001$) a genotipului Beijing și cu eșec al tratamentului și recidiva tratamentului. Genotipul Ural se regăsește, la fel, cu pondere înaltă la cazurile cu retratamente, recidiva tuberculozei și cu eșec therapeutic. Genotipul H3 este asociat cu eșec al tratamentului în 25,0% cazuri, 16,0% cazuri cu retratament și 10,0% cu recidiva. Genotipul LAM este asociat în majoritatea cazurilor cu caz nou. Un studiu realizat în sudul Chinei nu remarcă diferență statistică între tulpinile de genotip Beijing și non-Beijing cu privire la sexul pacientului, vârsta, locul de reședință și istoricul tratamentului [128].

Genotipul Beijing este asociat, statistic semnificativ, cu rezistență la Rifampicină, după care urmează genotipul Ural, apoi genotipul H3, date confirmate și de alte studii realizate [207, 123]. Yang C. și coaut (2012) menționează că genotipul Beijing a *M. tuberculosis* nu a fost asociat cu rezistența la medicamente tratamentului [210]. Rezistența la Rifampicină se rezultă, predominant cu eșec al rezultatului tratamentului tuberculozei în special asociat genotipului Beijing. De asemenea, decesul prin tuberculoză este asociat cu genotipul Ural, ponderea înaltă care rezultă tratamentul cu 42,2% cazuri de decese. Frecvențele sunt statistic semnificative în raport cu alte genotipuri identificate.

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, după care urmează familia Beijing care a dezvoltat în 25,0% focare intradomiciliare de tuberculoză cu predominare a cazurilor co-prevalente. Genotipul Ural a dezvoltat predominant cazuri incidente de tuberculoză. Genotipul LAM a dezvoltat similar cazuri co-prevalente și cazuri incidente de tuberculoză.

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: cazurile incidente sunt asociate cu sursa intradomiciliară, dar cazurile co-prevalente sunt asociate cu sursa extradomiciliară de infectare. Datele obținute ne permit să identificăm importanța abordării analizei concordanței rezistenței medicamentoase în perechile index-co-prevalent și index-incident. Datele din literatură concluzionează asocierea concordanței rezistenței medicamentoase la perechile caz index-secundar [38, 39, 209].

În acest context se conturează necesitatea elaborării unor măsuri diferențiate de profilaxie și control a focarului intradomiciliar de tuberculoză.

În majoritatea studiilor cu date genotipice, concordanța genotipică a fost de înaltă concordanța izoniazidă/rifampină și a depășit concordanța profilului de rezistență [210].

Așadar, genotipul familiei H3 și Beijing au fost genotipurile cele mai răspândite printre cazurile index care a dezvoltat cazuri de tuberculoză în focarele intradomiciliare și cu rată înaltă de concordanță a profilului de rezistență la toate medicamentele antituberculoase de linia I a cazului pereche index-incident.

5.6. Concluzii la capitolul 5

1. Microscopie 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.
2. Printre cazurile index a predominat cazuri cu rezistență la R în 45,6% de cazuri, dintre care cu rezistență la HR în 44,9% cazuri.
3. Cazurile secundare de tuberculoză din focarele intradomiciliare au prezentat rezistență la HR în 46,0% cazuri, medicamente antituberculoase de linia I (HRES), dintre care în 27,0% de cazuri la toate 4 medicamente
4. Concordanța profilului de rezistență la medicamentele antituberculoase de linia I (HRES) este de 63,2% de cazuri perechi index-secundar, dintre care 18,0% cazuri perechi cu rezistență la toate medicamentele antituberculoase de linia I HRES, și cu TSM sensibil la toate medicamentele antituberculoase de linia I în 29,5% cazuri perechi.

5. Tulpini cu rezistență la cel puțin un medicament de linia a II printre cazurile index s-a determinat în 65,63% (21/32) și 62,95% (34/54) printre cazurile secundare. Rezistența la fluorochinolone/injectabile de linia II a predominat la cazurile index - 25,03% și 18,51% la cazurile secundare.
6. Concordanța profilului de rezistență la medicamentele antituberculoase de linia II a s-a determinat în 40,7% de perechi index-secundar de tuberculoză.
7. Genotipul familiei H3 și Beijing au fost genotipurile cele mai răspândite printre cazurile index care a dezvoltat cazuri de tuberculoză în focarele intradomiciliare. Genul feminin și vârsta tânără sunt factori ce predispun la infecția cu tulpina genotipului Beijing. S-a remarcat mai puțină asociere între genotipurile familiei Beijing și rezistența la medicamente la cazurile dezvoltate în focar.
8. Cazuri de recidivă și eșec al tratamentului a fost asociat cu genotipurile Beijing, Ural și H3 a *M. tuberculosis*, iar Genotipul LAM cu caz nou de tuberculoză.
9. Cazurile incidente sunt asociate cu infectare intradomiciliară, iar cazurilor co-prevalente cu sursa extradomiciliară de infectare.

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 eficiențării 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 suplinirea formei 089-1/e pct. 9e *Sursa probabilă de contagiare* cu pct 7 (includerea datelor sursei probabile de contagiare) 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. KUMAR, V., ABBAS, AK., FAUSTO, N., MITCHELL, RN. (2007). *Robbins Basic Pathology* (ed. 8th). *Saunders Elsevier*. pp. 516–522.
7. 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.
8. Core Curriculum on Tuberculosis: What the Clinician Should Know. *Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Division of Tuberculosis Elimination*. 2011.
9. CLAESSENS, NJM., GAUSI, FF., MEIJNEN, S. et all. High frequency of tuberculosis in households of index TB patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002. 6:266–9.
10. IAVORSCHI, C., ALEXANDRU, S., BOLOTNICOVA, V., MOSCOVCIUC, A., BRUMARU, A., **CORLOTEANU, A.** Povara globală a tuberculozei în Republica Moldova și rolul medicinei de familie în sistemul național de ajutor antituberculos. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, 2018, nr. 2-2(75-76), pp. 40-41. ISSN 1729-8687.
11. GOYAL-HONAVAR, A., MARKOSE, AP., CHHAKCHHUAKK, L., JOHN, SM., JOY, S., KUMAR, SD., SAHA, SK., PALATHINKAL, JR., BULA, SS., YALAMANCHILI, S., KRISHNA, S., JEBAKUMAR, D., MARCONI, S., DANI, S. Unmasking the human face of TB- The impact of tuberculosis on the families of patients. *J Family Med Prim Care*. 2020 Oct 30;9(10):5345-5350.
12. ZHOU, Y., ZHOU, M., PENG, J., DUAN, Q., CHEN, J., ZHOU, M., ZHANG, Y., LIANG, J. Analysis on transmission of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis in family. *Chinese J Antituberculosis*, 2023, 45(2): 195-199.
13. MARTINEZ, L., SHEN, Y., MUPERE, E., KIZZA, A., HILL, PC., WHALEN, CC. Transmission of Mycobacterium Tuberculosis in Households and the Community: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Epidemiol*. 2017. Jun 15;185(12):1327-1339.
14. IAVORSCHI, C. Optimizarea măsurilor antiepidemice în focarele de tuberculoză. Chișinău, 2009, 60 p.
15. MORRISON, J., PAI, M., HOPEWELL, P. Tuberculosis and latent tuberculosis infection in close contacts of people with pulmonary tuberculosis in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2008. 8:359–68.
16. 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.

17. YASSIN, M.A., YIRDAW, K.D., DATIKO, D.G., et al. Yield of household contact investigation of patients with pulmonary tuberculosis in southern Ethiopia. *BMC Public Health*. 2020. 20(1):737.
18. THANH, TH., NGOC, SD., VIET, NN., VAN, HN., HORBY, P., COBELENS, FG., WERTHEIM, HF. A household survey on screening practices of household contacts of smear positive tuberculosis patients in Vietnam. *BMC Public Health*. 2014. Jul 11;14:713.
19. 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.
20. 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.
21. BLOWER, SM., MCLEAN, AR., PORCO, TC. et al. The intrinsic transmission dynamics of tuberculosis epidemics. *Nat Med*. 1995, 1: 815–21.
22. ZELNER, JL., MURRAY, MB., BECERRA, MC., GALEA, J., LECCA, L., CALDERON, R., YATACO, R., CONTRERAS, C., ZHANG, Z., GRENFELL, BT., COHEN, T. Bacillus Calmette-Guérin and isoniazid preventive therapy protect contacts of patients with tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014. Apr 1. 189(7):853-9.
23. VELAYUTHAM, B., JAYABAL, L., WATSON, B., JAGADEESAN, S., ANGAMUTHU, D., REBECCA, P., DEVALEENAL, B., NAIR, D., TRIPATHY, S., SELVARAJU, S. Tuberculosis screening in household contacts of pulmonary tuberculosis patients in an urban setting. *PLoS One*. 2020 Oct 15;15(10):e0240594.
24. 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.
25. EGERE, U., TOGUN, T., SILLAH, A., MENDY, F., OUT, J., HOELSCHER, M., HEINRICH, N., HILL, PC., KAMPMANN, B. Identifying children with tuberculosis among household contacts in The Gambia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017. Jan 1;21(1):46-52.
26. 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.
27. 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.
28. BORGDORFF M.W., NAGELKERKE N.J.D., DE HAAS P.E.W., VAN SOOLINGEN D. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* Depending on the Age and Sex of Source Cases. *Am J Epidemiol*. November 2001;154(10):934–943.
29. 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.
30. SIA, IG., ORILLAZA, RB., ST SAUVER, JL., QUELAPIO, ID., LAHR, BD., ALCANESSES, 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.

31. WILLIAMS, CM., MUHAMMAD, AK., SAMBOU, B., BOJANG, A., JOBE, A., DAFFEH, GK., OWOLABI, O. et al. Exhaled Mycobacterium tuberculosis Predicts Incident Infection in Household Contacts. *Clin Infect Dis*. 2023 Feb 8;76(3):e957-e964.
32. BETHLEM, N., A. Vingança da tuberculose: uma nova visada. *Bol Pneumol Sanit*. 1995. 3(1): 19-25.
33. 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.
34. GRZYBOWSKI, S., BARNETT, GD., STYBLO, K. Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. *Bull Int Union Tuberc*. 1975. 50(1): 90-106.
35. 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.
36. 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.
37. CUI, Z., LIN, D., CHONGSUVIVATWONG, V., GRAVISS, EA., CHAIPRASERT, A., PALITTAPONGARNPIM, P., LIN, M., OU, J., ZHAO, J. Hot and Cold Spot Areas of Household Tuberculosis Transmission in Southern China: Effects of Socio-Economic Status and Mycobacterium tuberculosis Genotypes. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 May 27;16(10):1863.
38. 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.
39. 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.
40. YONGE, SA., OTIENO, MF., SHARMA, RR., NTEKA, SS. Drug susceptibility patterns of Mycobacterium tuberculosis isolates from tuberculosis patients in Coastal Kenya. *Journal of Tuberculosis Research* 5.4. 2017, p. 201-219.
41. 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.
42. MVELASE, N.R., BALAKRISHNA, Y., LUTCHMINARAIN, K., MLISANA, K. Evolving rifampicin and isoniazid mono-resistance in a high multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis region: A retrospective data analysis. *BMJ Open*. 2019, 9, e031663.
43. SULIS, G., PAI, M. Isoniazid-resistant tuberculosis: A problem we can no longer ignore. *PLoS Med*. 2020, 17, e1003023.
44. MAHARJAN, S., SINGH, A., KHADKA, D.K., ARYAL, M. Drug Resistance Pattern in Pulmonary Tuberculosis Patients and Risk Factors Associated with Multi-Drug Resistant Tuberculosis. *J. Tuberc. Res*. 2017, 5, 106–117.

45. 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.
46. WHO. Global Tuberculosis Report 2016. Geneva, World Health Organization, 2016, 201 p.
47. WHO. Global Tuberculosis Report 2017. *World Health Organization*. 2017, 262 p.
48. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2023. Geneva, WHO, 2023, 57 p.
49. Sistemul Informațional de Monitorizare și Evaluare a Tuberculozei (SIME TB). <https://simetb.ifp.md>.
50. BEHAR, SM., DIVANGAHI, M., RENOLD, HG. Evasion of innate immunity by Mycobacterium tuberculosis: is death an exit strategy? *Nat Rev Microbiol*. 2010. 8: 668–74.
51. ZUMLA, A., ATUN, R., MAEURER, M., MWABA, P., MA, Z., O'GRADY, J. et al. Viewpoint: Scientific dogmas, paradoxes and mysteries of latent Mycobacterium tuberculosis infection. *Trop Med Int Health*. 2011. 16:79–83.
52. BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço/CNCT/NUTES. 3a ed. Rio de Janeiro: Secretaria Nacional de Programas Especiais de Saúde, Ministério da Saúde; 1992.
53. MARTIN-SANCHEZ, M., BRUGUERAS, S., DE ANDRÉS, A., SIMON, P., GORRINDO, P., ROS, M., MASDEU, E., MILLET, JP., CAYLÀ, JA., ORCAU, À. Contact Tracing Group of the Tuberculosis Investigation Unit of Barcelona. Tuberculosis incidence among infected contacts detected through contact tracing of smear-positive patients. *PLoS One*. 2019. Apr 15. 14(4):e0215322.
54. KARBITO, K., SUSANTO, H., ADI, MS., SULISTIYANI, S., HANDAYANI, OWK., SOFRO, MAU. Latent tuberculosis infection in family members in household contact with active tuberculosis patients in Semarang City, Central Java, Indonesia. *J Public Health Afr*. 2022 Jul 27;13(2):2157.
55. BECERRA, MC., FRANKE, MF., APPLETON, SC., JOSEPH, JK., BAYONA, J., ATWOOD, SS., MITNICK, CD. Tuberculosis in children exposed at home to multidrug-resistant tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2013. Feb;32(2):115-9.
56. BECERRA, MC., HUANG, CC., LECCA, L., BAYONA, J., CONTRERAS, C., CALDERON, R., YATACO, R., GALEA, J., ZHANG, Z., ATWOOD, S., COHEN, T., MITNICK, CD., FARMER, P., MURRAY, M. Transmissibility and potential for disease progression of drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*: prospective cohort study. *BMJ*. 2019 Oct 24;367:15894.
57. RASOLOFO-RAZANAMPARANY, V., ME'NARD, D., RATSITORAHINA, M. et al. Transmission of tuberculosis in the prison of Antananarivo (Madagascar). *Res Microbiol*. 2000. 151:785e95.
58. ZAZA, S., BLUMBERG, HM., BECK-SAGUE, C., HAAS, WH., WOODLEY, CL., PINDA, M. et al. Nosocomial transmission of Mycobacterium tuberculosis: role of health care workers in outbreak propagation. *J Infect Dis*. 1995. 172:1542e9.
59. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Consenso Brasileiro de Tuberculose (II): Diretrizes Brasileiras para tuberculose 2004. *J Bras Pneumol*. 2004. 30(Supl 1):S2-56.
60. VALIN, N., ANTOUN, F., CHOUAËID, C., RENARD, M., DAUTZENBERG, B., LALANDE, V. et al. Outbreak of tuberculosis in a migrants' shelter, Paris, France, 2002. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005. 9:528e33.
61. GABER, KA., MAGGS, A., THOULD, G., GOLDMAN, JM. An outbreak of tuberculosis in the south west of England related to a public house. *Prim Care Respir J*. 2005. 14:51e5.

62. MANDAL, P., CRAXTON, R., CHALMERS, J.D. et al. Contact tracing in pulmonary and non-pulmonary Tuberculosis. *Q J Med.* 2012. 105:741–747.
63. FOK, A., NUMATA, Y., SCHULZER, M. et al. Risk factors for clustering of tuberculosis cases: a systematic review of population-based molecular epidemiology studies. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12: 480–492.
64. YAVORSKIY, K., MOSKOVCHUK, A., BOLOTNICOVA, V., **KORLOTYANU, A.**, BRUMARU, A., ŞINCARENCO, I. Structure and epidemiological features of pulmonary infiltrates in the Republic of Moldova. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, 2019, nr. 4(82), p. 383. ISSN 1729-8687.
65. CANETTI, G., SUTHERLAND, I., SVANDOVA, E. Endogenous reactivation and exogenous reinfection: their relative importance with regard to the development of non-primary tuberculosis. *Bull Int Union Tuberc.* 1972; 47: 116–34.
66. CARVALHO, A.C.C. Infeciosidade do paciente com tuberculose pulmonar infectado pelo HIV. *Tese de doutorado.* Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1999, p. 122.
67. VELEN, K., NHUNG, NV., ANH, NT., CUONG, PD., HOA, NB., CUONG, NK., DUNG, NH., SY, DN., BRITTON, WJ., MARKS, GB., FOX, GJ. Risk Factors for Tuberculosis Among Household Contacts of Patients With Smear-Positive TB in 8 Provinces of Vietnam: A Nested Case-Control Study. *Clin Infect Dis.* 2021 Nov 2;73(9):e3358-e3364.
68. KRISHNAMOORTHY, Y., EZHUMALAI, K., MURALI, S., RAJAA, S., JOSE, M., SATHISHKUMAR, A., SOUNDAPPAN, G., HORSBURGH, C., HOCHBERG, N., JOHNSON, WE., KNUDSEN, S., SALGAME, P., ELLNER, J., PRAKASH, BABU, S., SARKAR, S. Prevalence and risk factors associated with latent tuberculosis infection among household contacts of smear positive pulmonary tuberculosis patients in South India. *Trop Med Int Health.* 2021 Dec;26(12):1645-1651.
69. 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.
70. CHAWLA S, GUPTA V, GOUR N, GROVER K, GOEL PK, KAUSHAL P, SINGH N, RANJAN R. Active case finding of tuberculosis among household contacts of newly diagnosed tuberculosis patients: A community-based study from southern Haryana. *J Family Med Prim Care.* 2020 Jul 30;9(7):3701-3706.
71. Protocol clinic național „Tuberculoza la copil”, Chișinău, 2020, 180 p.
72. PAN, D., PALITTAPONGARNPIM, P., CHAI PRASERT, A., LIN, M., LIN, D., LONG, X., HUANG, L., QIN, H., MCNEIL, E., LAN, R., QIU, X., CHONGSU VIVATWONG, V. Infectivity of *Mycobacterium tuberculosis* Genotypes and Outcome of Contact Investigation in Classroom in Guangxi, China. *Biomed Res Int.* 2019 Apr 14;2019:3980658
73. LI, X., XU, P., SHEN, X., QI, L., DERIEMER, K., MEI, J., GAO, Q. Non-Beijing strains of *Mycobacterium tuberculosis* in China. *J Clin Microbiol.* 2011 Jan;49(1):392-5.
74. MARKS, GB., BAI, J., STEWART, GJ., SIMPSON, SE., SULLIVAN, E. A., Effectiveness of postmigration screening in controlling tuberculosis among refugees: a historical cohort study, 1984–1998. *Am J Public Health,* 2001, 91: 1797–1799.
75. FOX, GJ., BARRY, SE., BRITTON, WJ., MARKS, GB. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2013; 41(1):140–56.
76. PINTO, PFPS., TEIXEIRA, CSS., ICHIHARA, MY., RASELLA, D., NERY, JS., SENA, SOL., BRICKLEY, EB., BARRETO, ML., SANCHEZ, MN., PESCARINI, JM. Incidence

- and risk factors of tuberculosis among 420 854 household contacts of patients with tuberculosis in the 100 Million Brazilian Cohort (2004-18): a cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2024 Jan;24(1):46-56.
77. KRITSKI, A., DALCOLMO, M., DEL BIANCO, R. DEL MELO FF, PINTO WP, SCHECHTHER M, et al. Association of tuberculosis and HIV infection in Brazil. *Bol. Oficina Sanit Panam*. 1995. 118(6): 542-54.
 78. LEMOS, AC., MATOS, ED., PEDRAL-SAMPAIO, DB., NETTO, EM. Risk of tuberculosis among household contacts in Salvador, Bahia. *Braz J Infect Dis*. 2004 Dec; 8 (6):424-30.
 79. HOPEWELL, P., C. Factors influencing the transmission and infectivity of *Mycobacterium tuberculosis*: implications for clinical and public health management. In Sande MA, Hudson LD, Root RK (eds), *Respiratory Infections*. New York: Churchill Livingstone, 1986, p. 191-216.
 80. TEIXEIRA, L., PERKINS, MD., JOHNSON, JL., KELLER, R., PALACI, M., DO VALLE DETTONI, V., CANEDO, ROCHA LM., DEBANNE, S., TALBOT, E., DIETZE, R. Infection and disease among household contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001. Apr. 5(4):321-8.
 81. UNDERWOOD, BR., WHITE, VL., BAKER, T., LAW, M., MOORE-GILLON, JC. Contact tracing and population screening for tuberculosis: who should be assessed? *J Public Health Med*. 2003. 25:59–61.
 82. LIU, E., CHENG, S., WANG, X., HU, D., ZHANG, T., CHU, C. A systematic review of the investigation and management of close contacts of tuberculosis in China. *J Public Health (Oxf)*. 2010. Dec. 32(4): 461-6.
 83. YIM, J., SELVARAJ, P. Genetic susceptibility in tuberculosis. *Respirology*. 2010. 15:241–256.
 84. MARAIS, BJ., AYLES, H., GRAHAM, SM., GODFREY-FAUSSETT, P. Screening and preventive therapy for tuberculosis. *Clin Chest Med*. 2009 Dec;30(4):827-46
 85. SINFIELD, R., NYIRENDA, M., HAVES, S. et al. Risk factors for TB infection and disease in young childhood contacts in Malawi, *Annals of Tropical Paediatrics*. 2006. vol. 26, no. 3, pp. 205–213.
 86. MARAIS, B.J., R. P. GIE, H. S., SCHAAF. et al., The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era, *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2004. vol. 8, no. 4, pp. 392–402.
 87. BROOKS-POLLOCK, E., BECERRA, M.C., GOLDSTEIN, E., COHEN, T., MURRAY, M.B. Epidemiologic Inference From the Distribution of Tuberculosis Cases in Households in Lima, Peru. *JID*. 2011. 203, p. 1682-1589.
 88. CRAMPIN, A., FLOYD, S., NGWIRA, B., MWINUKA V., et al. Assessment and evaluation of contact as a risk factor for tuberculosis in rural Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008. 12(5):612–618.
 89. ZHOU, M., WANG, L., LI, M., ZOU, J., LI, Y., LI, J., LU, L., GUO, X., WANG, W. Contact investigation of tuberculosis in Shanghai, China: A 13-year cohort. *Tuberculosis (Edinb)*. 2023. Mar. 139:102323.
 90. VYNNYCKY, E., FINE, PE. The natural history of tuberculosis: the implications of age-dependent risks of disease and the role of re-infection. *Epidemiol Infect*. 1997. 119:183–201.
 91. 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 Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2019, nr. 3(63), pp. 28-35. ISSN 1857-0011.
92. TALAY, F., KÜMBE, S. Risk Factors Affecting the Development of Tuberculosis Infection and Disease in Household Contacts of Patients with Pulmonary Tuberculosis. 2008; 9: *Turkish Respiratory Journal*. 2008; 9: 34-37.
 93. World Health Organization. *Global Tuberculosis Control Report, 2006 – Annex 1 Profiles of high-burden countries*. Geneva: WHO Press, 2009.
 94. OLMO-FONTÁNEZ AM, TURNER J. Tuberculosis in an Aging World. *Pathogens*. 2022 Sep 26;11(10):1101.
 95. MIDDELKOOP, K., BEKKER, L-G., LIANG, H., AQUINO, LDH., SEBASTIAN, E., et al. Force of tuberculosis infection among adolescents in a high HIV and TB prevalence community: a cross-sectional observation study. *BMC Infectious Diseases*. 2011. 11(1): 156
 96. GAZETTA, C., RUFFINO NETTO, A., PINTO NETO, J., et all. Investigation of tuberculosis contacts in the tuberculosis control program of a medium-sized municipality in the southeast of Brazil in 2002. *J Bras Pneumol*. 2006. 32(6):559-65.
 97. CALDEIRA, ZM., SANT'ANNA, CC., AIDE, MA. Tuberculosis contact tracing among children and adolescents, Brazil. *Rev Saude Publica*. 2004. 38(3): 339-45.
 98. POTHUKUCHI, M., NAGARAJA, SB., KELAMANE, S., SATYANARAYANA, S., SHASHIDHAR, et al. Tuberculosis Contact Screening and Isoniazid Preventive Therapy in a South Indian District: Operational Issues for Programmatic Consideration. *PLoS ONE*. 2011. 6(7): e22500.
 99. REKHA, B., SWAMINATHAN, S. Childhood tuberculosis - global epidemiology and the impact of HIV. *Pediatric Respiratory Reviews*, 2007. vol. 8, no. 2, pp. 99–106.
 100. TORNEE, S., KAEWKUNGWAL, J., FUNGLADDA, W. et all. 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.
 101. BATRA, S., AYAZ, A., MURTAZA, A., AHMAD, S. et al. Childhood Tuberculosis in Household Contacts of Newly Diagnosed TB Patients. *PloSONE*. 2012. 7(7): e40880.
 102. ASIAN DEVELOPMENT BANK, *Country Briefing Paper: Women in Pakistan*. 2000, 58.
 103. RUWENDE, JE., SANCHEZ-PADILLA, E., MAGUIRE, H., CARLESS, J., MANDAL, S. et al. Recent trends in tuberculosis in children in London. *J Public Health (Oxf)*. 2011. 33:175–181.
 104. HAERANA, BT., PRIHARTONO, NA., RIONO, P., DJUWITA, R., SYARIF, S., HADI, EN., KASWANDANI, N. Prevalence of tuberculosis infection and its relationship to stunting in children (under five years) household contact with new tuberculosis cases. *Indian J Tuberc*. 2021. Jul. 68(3):350-355.
 105. SHADRACH, BJ., KUMAR, S., DEOKAR, K., SINGH, GV., HARIHARAN GOEL, R. A study of multidrug resistant tuberculosis among symptomatic household contacts of MDR-TB patients. *Indian J Tuberc*. 2021. Jan;68(1):25-31.
 106. REIDER, HL. Contacts of tuberculosis patients in high-incidence countries. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003. 7(12Suppl 3): S333-6.
 107. **CORLOTEANU, A., SOLTAN, V.** Particularitățile cazurilor secundare de TB provenite din focarele de tuberculoză. *Revista de Știință, Inovare, Cultură și Artă „Akademos”*, 2014, nr. 4(35), pp. 121-124. ISSN 1857-0461.
 108. LÖNNROTH, K., MOR, Z., ERKENS, C., BRUCHFELD, J., NATHAVITHARANA, RR., VAN DER WERF, MJ., LANGE, C. Tuberculosis in migrants in low-incidence countries:

- epidemiology and intervention entry points. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2017 Jun 1;21(6):624-637.
109. FOFANA, AM., MOULTRIE, H., SCOTT, L., JACOBSON, KR., SHAPIRO, AN., DOR, G., CRANKSHAW, B., SILVA, PD., JENKINS, HE., BOR, J., STEVENS, WS. Cross-municipality migration and spread of tuberculosis in South Africa. *Sci Rep.* 2023 Feb 15;13(1):2674.
 110. DIRIBA, K., AWULACHEW, E. Associated risk factor of tuberculosis infection among adult patients in Gedeo Zone, Southern Ethiopia. *SAGE Open Med.* 2022 Mar 25;10.
 111. LAGHARI, M., SULAIMAN, SAS., KHAN, AH., TALPUR, BA., BHATTI, Z., MEMON, N. Contact screening and risk factors for TB among the household contact of children with active TB: a way to find source case and new TB cases. *BMC Public Health.* 2019 Sep 18;19(1):1274.
 112. SIDDALINGAIAH, N., CHAWLA, K., NAGARAJA, SB., HAZRA, D. Risk factors for the development of tuberculosis among the pediatric population: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr.* 2023 Jul;182(7):3007-3019.
 113. BATYR, D., MALIK, A. The characteristic of tuberculosis outbreaks. *Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*, Ed. 1, 20-22 octombrie 2021, Chișinău. Chișinău, Republica Moldova: 2021, p. 166. ISBN 978-9975-82-223-7.
 114. GOMES, V. F., ANDERSEN, A., WEJSE ET AL, C. Impact of tuberculosis exposure at home on mortality in children under 5 years of age in Guinea-Bissau. *Thorax*, 2011. vol. 66, no.2, pp. 163–167.
 115. ZACHARIAH, R., SPIELMANN, M. P., HARRIES, A. D. et al., Passive versus active tuberculosis case finding and isoniazid preventive therapy among household contacts in a rural district of Malawi, *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.* 2003. vol. 7, no. 11, pp. 1033–1039.
 116. YANG, J., LEE, S., OH, S., HAN, S., PARK, SY., KIM, Y., KIM, J., PARK, MS. The risk of active tuberculosis among individuals living in tuberculosis-affected households in the Republic of Korea, 2015. *PLoS One.* 2019 Dec 17;14(12):e0225744.
 117. SAUNDERS MJ, WINGFIELD T, DATTA S, MONTOYA R, RAMOS E, BALDWIN MR, TOVAR MA, EVANS BEW, GILMAN RH, EVANS CA. A household-level score to predict the risk of tuberculosis among contacts of patients with tuberculosis: a derivation and external validation prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020 Jan;20(1):110-122.
 118. GRANDJEAN, L., CROSSA, A., GILMAN, R., H., et al. Tuberculosis in household contacts of multidrug-resistant tuberculosis patients. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011 Sep; 15(9): 1164-9.
 119. SINGLA, N., SINGLA, R., JAIN, G., HABIB, L., BEHERA, D. Tuberculosis among household contacts of multidrug-resistant tuberculosis patients in Delhi, India. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011 Oct;15(10):1326-30.
 120. LALOR, MK., ANDERSON, LF., HAMBLION, EL., BURKITT, A., DAVIDSON, JA., MAGUIRE, H., ABUBAKAR, I., THOMAS, HL. Recent household transmission of tuberculosis in England, 2010-2012: retrospective national cohort study combining epidemiological and molecular strain typing data. *BMC Med.* 2017. Jun 13;15(1):105.
 121. CORREIA SACCHI, FP., TATARA, MB., CAMIOLI DE LIMA, C., FERREIA DA SILVA, L., CUNHA, EA., SIMONSEN, V., FERRAZOLI, L., GOMES, HM., GONÇALVES VASCONCELLOS, SE., SUFFYS, PN., ANDREWS, JR., CRODA, J.

- Genetic Clustering of Tuberculosis in an Indigenous Community of Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2018. Feb;98(2):372-375.
122. AUGUSTYNOWICZ-KOPEC, E., JAGIELSKI, T., KOZINSKA, M. et al. Transmission of tuberculosis within family-households. *Journal of Infection*, 2012, 64, 596-608.
 123. HUANG, CC., CHU, AL., BECERRA, MC., GALEA, JT., CALDERÓN, R., CONTRERAS, C., YATACO, R., ZHANG, Z., LECCA, L, MURRAY, MB. Mycobacterium tuberculosis Beijing Lineage and Risk for Tuberculosis in Child Household Contacts, Peru. *Emerg Infect Dis.* 2020 Mar;26(3):568-578.
 124. ANH, DD., BORGDORFF, MW., VAN, LN., LAN, NT., VAN, GORKOM, T., KREMER, K. et al. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype emerging in Vietnam. *Emerg Infect Dis.* 2000. 6:302–5.
 125. BUU, TN., HUYEN, MN., LAN, NTN., QUY, HT., HEN, NV., ZIGNOL, M. et al. The Beijing genotype is associated with young age and multidrug-resistant tuberculosis in rural Vietnam. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009. 13:900–6.
 126. ERIE, H., KABOOSI, H, JAVID, N., SHIRZAD-ASKI, H., TAZIKI, M., KUCHAKSARAEI, MB, et al. The high prevalence of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing strain at an early age and extra-pulmonary tuberculosis cases. *Iran J Microbiol.* 2017. 9:312–7.
 127. LIU, Y., ZHANG, X., ZHANG, Y., SUN, Y., YAO, C., WANG, W., LI, C. Characterization of *Mycobacterium tuberculosis* strains in Beijing, China: drug susceptibility phenotypes and Beijing genotype family transmission. *BMC Infect Dis.* 2018 Dec 14;18(1):658.
 128. ZHAO, LL., LI, MC., LIU, HC., XIAO, TY., LI, GL., ZHAO, XQ., LIU, ZG., WAN, KL. Beijing genotype of *Mycobacterium tuberculosis* is less associated with drug resistance in south China. *Int J Antimicrob Agents.* 2019 Dec;54(6):766-770.
 129. HERMOSILLA, S., YOU, P., AIFAH, A., ABILDAYEV, T., AKILZHANOVA, A., KOZHAMKULOV, U. Identifying risk factors associated with smear positivity of pulmonary tuberculosis in Kazakhstan. *PLoS One.* 2017. 12(3):e0172942.
 130. LIU, Q., WANG, D., MARTINEZ, L., LU, P., ZHU, L., LU, W., WANG, J. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype strains and unfavourable treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020, Feb;26(2):180-188.
 131. Protocol clinic național „Tuberculoza la adult”, Chișinău, 2020, 152 p.
 132. Recommendations for Investigating Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis in Low- and Middle-Income Countries. Geneva: World Health Organization; 2012, 65 p.
 133. CHHENG, P., NSEREKO, 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.
 134. *LEGEA Codul familiei* Nr.1316-XIV din 26.10.2000, (MO al RM nr. 47-48/210 din 26.04.2001), capitolul 9. Art. 45. Rudenia și afinitatea.
 135. CRUDU, V., ROMANCECO, E. Diagnosticul microbiologic al tuberculozei. *Ghid.* 2012, 248 p.
 136. GUPTA, M., SAIBANNAVAR, A.A., KUMAR, V. Household symptomatic contact screening of newly diagnosed sputum smears positive tuberculosis patients - An effective case detection tool. *Lung India.* 2016. Mar-Apr. 33(2):159-62.

137. YAO, F., YUAN, B., CHEN, G., LAN, X., WANG, X., LI, M. Incidence analysis of tuberculosis in household contacts of 635 new smear-positive pulmonary tuberculosis patients in Wuhan City. *Chinese J Antituberculosis*, 2020, 42(2): 164-167.
138. ADANE, A., DAMENA, M., WELDEGEBREAL, F., MOHAMMED, H. Prevalence and Associated Factors of Tuberculosis among Adult Household Contacts of Smear Positive Pulmonary Tuberculosis Patients Treated in Public Health Facilities of Haramaya District, Oromia Region, Eastern Ethiopia. *Tuberc Res Treat.* 2020 Jan 27. 2020:6738532.
139. NAIR, D., RAJSHEKHAR, N., KLINTON, JS., et al. Household contact screening and yield of tuberculosis cases-a clinic based study in Chennai. *South India. PLOS ONE.* 2016. 11:e0162090.
140. HTET, KKK., LIABSUETRAKUL, T., THEIN, S., MCNEIL, EB., CHONGSUVIVATWONG, V. Improving detection of tuberculosis among household contacts of index tuberculosis patients by an integrated approach in Myanmar: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2018. Dec 14;18(1):660.
141. BUTON, L. D., FADMI, F. R. Risk of knowledge, smoking and patient's contact on tuberculosis disease in Puuwatu health centre in Kendari city: the risks of tuberculosis disease. *Indonesian Journal Of Health Sciences Research and Development.* 2020, vol. 2, no. 1, 46-53.
142. RIEDER, HL. Contacts of tuberculosis patients in high-incidence countries. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003. Dec 7. (12 Suppl 3):S333-6. PMID: 14677818.
143. LITTLE, KM., MSANDIWA, R., MARTINSON, N., GOLUB, J., CHAISSON, R., DOWDY, D. Yield of household contact tracing for tuberculosis in rural South Africa. *BMC Infect Dis.* 2018. 18(1):299.
144. JERENE, D., MELESE, M., KASSIE, Y., ALEM, G., DABA, S., HIRUYE, N., GIRMA, B., SUAREZ, P. The yield of a tuberculosis household contact investigation in two regions of Ethiopia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015. 19(8):898–903.
145. FOX, GJ., NHUNG, NV., MARKS, G. Household-contact investigation for detection of tuberculosis in Vietnam. *N Engl J Med.* 2018. 378:221–229.
146. GASHU, Z., JERENE, D., ENSERMU, M., HABTE, D., MELESE, M., HIRUY, N., SHIBESHI, E., HAMUSSE, SD., NIGUSSIE, G., GIRMA, B. The yield of community-based „retrospective” tuberculosis contact investigation in a high burden setting in Ethiopia. *PLoS One.* 2016. 11(8):e0160514.
147. OHENE, S-A., BONSU, F., HANSON-NORTEY, N.N., SACKEY, A., DANSO, S., AFUTU, F., KLATSER, P., BAKKER, M. Yield of tuberculosis among household contacts of tuberculosis patients in Accra, Ghana. *Infect Dis Poverty.* 2018. 7(1):14.
148. EPHREM, T., MENGISTE, B., MESFIN, F., GODANA, W. Determinants of active pulmonary tuberculosis in Ambo Hospital, West Ethiopia. *Afr J Prim Health Care Fam Med.* 2015. 7(1):e1-e8.
149. GUPTA, A., SWINDELLS, S., KIM, S., HUGHES, MD., NAINI, L., WU, X., DAWSON, R., MAVE, V., SANCHEZ, J., MENDOZA, A., GONZALES, P., KUMARASAMY, N., COMINS, K., CONRADIE, F., SHENJE, J., FONTAIN, SN., et al. Feasibility of Identifying Household Contacts of Rifampin-and Multidrug-resistant Tuberculosis Cases at High Risk of Progression to Tuberculosis Disease. *Clin Infect Dis.* 2020. Jan 16. 70(3):425-435.
150. 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.
151. ROSS, JM., XIE, Y., WANG, Y., COLLINS, JK., HORST, C., DOODY, JB., LINDSTEDT, P., LEDESMA, JR., SHAPIRO, AE., HAY, PSI., KYU, HH., FLAXMAN, AD. Estimating the population at high risk for tuberculosis through household exposure in high-incidence countries: a model-based analysis. *E Clinical Medicine*. 2021. Nov 21. 42:101206.
 152. BALIASHVILI, D., KEMPKER, RR., BLUMBERG, HM., KUCHUKHIDZE, G., MERABISHVILI, T., ASLANIKASHVILI, A., MAGEE, MJ. A population-based tuberculosis contact investigation in the country of Georgia. *Public Health Action*. 2018. Sep 21. 8(3):110-117.
 153. SNOW, KJ., SISMANIDIS, C., DENHOLM, J., SAWYER, SM., GRAHAM, SM. The incidence of tuberculosis among adolescents and young adults: a global estimate. *Eur Respir J*. 2018. Feb 21. 51(2):1702352.
 154. KIGOZI, G., ENGELBRECHT, M., HEUNIS, C. et al. Household contact non-attendance of clinical evaluation for tuberculosis: a pilot study in a high burden district in South Africa. *BMC Infect Dis*. 2018, 18, 106.
 155. TRAUER, JM., MOYO, N., TAY, EL., DALE, K., RAGONNET, R., MCBRYDE, ES., DENHOLM, JT. Risk of Active Tuberculosis in the Five Years Following Infection . . . 15%? *Chest*. 2016. Feb. 149(2):516-525.
 156. BROOKS, MB., DUBOIS, MM., MALIK, AA., AHMED, JF., SIDDIQUI, S., KHAN, S., BROHI, M., DAS VALECHA, T., AMANULLAH, F., BECERRA, MC., HUSSAIN, H. Age-specific effectiveness of a tuberculosis screening intervention in children. *PLoS One*. 2022. Feb 18. 17(2):e0264216.
 157. KAKAIRE, R., KIWANUKA, N., ZALWANGO, S., SEKANDI, JN., QUACH, THT., CASTELLANOS, ME., QUINN, F., WHALEN, CC. Excess Risk of Tuberculosis Infection Among Extra-household Contacts of Tuberculosis Cases in an African City. *Clin Infect Dis*. 2021. Nov 2. 73(9):e3438-e3445.
 158. ZERIHUN, Z., GIRMAY, M., ADANE, W., GOBENA, A. Prevalence of Pulmonary Tuberculosis and Associated Risk Factors in Prisons of Gamo Goffa Zone, South Ethiopia: A Cross-Sectional Study. *American Journal of Health Research*. Vol. 2, No. 5, 2014, pp. 291–297.
 159. SLOOT, R., SCHIM, VAN DER LOEFF, MF., KOUW, PM., BORGDORFF, MW. Risk of tuberculosis after recent exposure. A 10-year follow-up study of contacts in Amsterdam. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Nov 1;190(9):1044-52.
 160. MORÁN-MENDOZA, O., MARION, S.A., ELWOOD, K., PATRICK, D., FITZGERALD, JM. Risk factors for developing tuberculosis: a 12-year follow-up of contacts of tuberculosis cases. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010. Sep. 14(9):1112-9.
 161. 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.
 162. CHANDRASEKARAN, P., SARAVANAN, N., BETHUNAICKAN, R., TRIPATHY, S. Malnutrition: modulator of immune responses in tuberculosis. *Frontiers in Immunology*. 2017; 8:p. 1316.

163. **CORLOTEANU, A.** Aspecte medico-sociale ale dezvoltării tuberculozei. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2019, nr. 3(63), pp. 224-230. ISSN 1857-0011.
164. GYAWALI N, GURUNG R, POU DYAL N, AMATYA R, SHRESTHA R, KHANAL LK, TIMILSINA S, BHATTACHARYA SK. Tobacco and alcohol: the relation to pulmonary tuberculosis in household contacts. *Nepal Med Coll J.* 2013 Jun;15(2):125-8.
165. CHU, AL., LECCA, LW., CALDERÓN, RI., CONTRERAS, CC., YATACO, RM., ZHANG, Z., et al. Smoking Cessation in Tuberculosis Patients and the Risk of Tuberculosis Infection in Child Household Contacts. *Clin Infect Dis.* 2021 Oct 20;73(8):1500-1506.
166. AMERE, GA., NAYAK, P., SALINDRI, AD., NARAYAN, KMV., MAGEE, MJ. Contribution of Smoking to Tuberculosis Incidence and Mortality in High-Tuberculosis-Burden Countries. *Am J Epidemiol.* 2018 Sep 1;187(9):1846-1855.
167. SONG, WM., LI, SJ., LIU, JY., FU, Q., XU, TT., TAO, NN., ZHANG, QY., LIU, SQ., et al. Impact of alcohol drinking and tobacco smoking on the drug-resistance of newly diagnosed tuberculosis: a retrospective cohort study in Shandong, China, during 2004-2020. *BMJ Open.* 2022 Jul 28;12(7):e059149.
168. ADEGBITE, BR., EDOA, JR., ACHIMI AGBO, P., DEJON-AGOBÉ, JC., ESSONE, P., LOTOLA-MOUGENI, F., MBONG NGWESE, M., MFOUMBI, A., et al. Epidemiological, Mycobacteriological, and Clinical Characteristics of Smoking Pulmonary Tuberculosis Patients, in Lambaréné, Gabon: A Cross-Sectional Study. *Am J Trop Med Hyg.* 2020 Dec;103(6):2501-2505.
169. RAO, VG., BHAT, J., YADAV, R., MUNIYANDI, M., BHONDELEY, MK., WARES, DF. Smoking and alcohol consumption: Risk factors for pulmonary tuberculosis among the tribal community in central India. *Indian J Tuberc.* 2017. Jan. 64(1):40-43.
170. REHM, J., SAMOKHVALOV, AV., NEUMAN, MG., ROOM, R., PARRY, C., LÖNNROTH, K., PATRA, J., POZNYAK, V., POPOVA, S. The association between alcohol use, alcohol use disorders and tuberculosis (TB) A systematic review. *BMC Public Health.* 2009. 9:450–450.
171. FRANCISCO, J., OLIVEIRA, O., FELGUEIRAS, Ó., GAIO, AR., DUARTE, R. How much is too much alcohol in tuberculosis. *Eur Respir J.* 2017. 49(1).
172. LUO, D., YU, S., HUANG, Y., ZHAN, J., CHEN, Q., YAN, L., CHEN, K. Recent Transmission and Prevalent Characterization of the Beijing Family *Mycobacterium tuberculosis* in Jiangxi, China. *Pol J Microbiol.* 2022 Sep 24;71(3):371-380.
173. SOH, AZ., CHEE, CBE., WANG, YT., YUAN, JM., KOH, WP. Alcohol drinking and cigarette smoking in relation to risk of active tuberculosis: prospective cohort study. *BMJ Open Respir Res.* 2017. Oct 13. 4(1):e000247.
174. BERNIER, A., PERRINEAU, S., REQUES, L., KOUAMÉ, A., N'GUESSAN, R., N'ZI, L., DIOMANDÉ, M., EVANNO, J., COLLIN, G., DEZE, C., ADJAH, LP., BOUSCAILLOU, J., LUHMANN, N. Prevalence and management of tuberculosis among people who use drugs in Abidjan, Ivory Coast. *Int J Drug Policy.* 2020. Sep. 83:102862.
175. MEADE, CS., CHEGOU, NN., RAGAN, E., WALZL, G., HORSBURGH, R., WARREN, RM., JACOBSON, KR. Transmission Of Tuberculosis Among illicit drug use Linkages (TOTAL): A cross-sectional observational study protocol using respondent driven sampling. *PLoS One.* 2022. Feb. 15;17(2):e0262440.
176. ROSS, JM., XIE, Y., WANG, Y., COLLINS, JK., HORST, C., DOODY, JB., LINDSTEDT, P., LEDESMA, JR., SHAPIRO, AE., HAY, PSI., KYU, HH., FLAXMAN, AD. Estimating

- the population at high risk for tuberculosis through household exposure in high-incidence countries: a model-based analysis. *EClinicalMedicine*. 2021 Nov 21;42:101206.
177. CONCEIÇÃO, EC., GUIMARÃES AEDS LOPES, ML., FURLANETO, IP., RODRIGUES, YC., DA CONCEIÇÃO, ML., BARROS, WA., CARDOSO, NC., SHARMA, A., LIMA LNGC GOMES, HM., DUARTE, RS., FROTA, C., RUTAIHWA, LK., GAGNEUX, S., SUFFYS, PN., LIMA, KVB. Analysis of potential household transmission events of tuberculosis in the city of Belem, Brazil. *Tuberculosis (Edinb)*. 2018. Dec; 113:125-129.
 178. WHO. *Guideline: Nutritional Care and Support for Patients with Tuberculosis*. Geneva: World Health Organization; 2013, 54 p.
 179. LI, A., YUAN, SY., LI, QG., LI, JX., YIN, XY., LIU, NN. Prevalence and risk factors of malnutrition in patients with pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Aug 10;10:1173619.
 180. OCKENGA, J., FUHSE, K., CHATTERJEE, S., MALYKH, R., RIPPIN, H., PIRLICH, M. et al. Tuberculosis and malnutrition: The European perspective. *Clinical Nutrition*, Volume 42, Issue 4, 486-492.
 181. TELLEZ-NAVARRETE, NA., RAMON-LUING, LA., MUÑOZ-TORRICO, M., OSUNA-PADILLA, IA., CHAVEZ-GALAN, L. Malnutrition and tuberculosis: the gap between basic research and clinical trials. *J Infect Dev Ctries*. 2021. Mar 31. 15(3):310-319.
 182. DOBLER, CC., FOX, GJ., DOUGLAS, P., VINEY, KA., AHMAD KHAN, F., TEMESGEN, Z., MARAIS, BJ. Screening for tuberculosis in migrants and visitors from high-incidence settings: present and future perspectives. *Eur Respir J*. 2018 Jul 11;52(1):1800591.
 183. SILVA, DR., MELLO, FCQ., JOHANSEN, FDC., CENTIS, R., D'AMBROSIO, L., MIGLIORI, GB. Migration and medical screening for tuberculosis. *J Bras Pneumol*. 2023 Apr 28;49(2):e20230051.
 184. SPRUIJT, I., ERKENS, C., GREENAWAY, C., MULDER, C., RAVIGLIONE, M., VILLA, S., ZENNER, D. Reducing the burden of TB among migrants to low TB incidence countries. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2023;27(3):182–188.
 185. TUDOR E., IAVORSCHI C., BRUMARU A., BOLOTNICOVA V., RÎVNEAC L., **CORLOTEANU A.**, MOSCOVCIUC A. Epidemiological and medico-social aspects of tuberculosis recurrence in the Republic of Moldova. *Fourth International Academic Conference*. Ulaanbaatar, Mongolia. December 8-9, 2021, nr. 5, p. 47.
 186. VILC, V., VOLIK, M., SOLOVYEVA, A., DADU, A., BARBÎROȘ, I., CLIȘCOVSCHI, T., CONDRĂȚCHI, D., **CORLOTEANU, A.**, CRUDU, V., CULA, E. ș.a. Organizarea și desfășurarea screening-ului sistematic și a tratamentului preventiv al tuberculozei. *Ghid. Chișinău*, 2023, 50 p.
 187. SAATI, AA., KHURRAM, M., FAIDAH, H., HASEEB, A., IRITI, M. A Saudi Arabian Public Health Perspective of Tuberculosis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021. Sep 24. 18(19):10042.
 188. National Institute for Public Health and Environment (RIVM). *Bilthoven*, The Netherlands: RIVM, 2011.
 189. LOREDO, C., CAILLEAUX-CEZAR, M., EFRON, A., DE MELLO, FC., CONDE, MB. Yield of close contact tracing using two different programmatic approaches from tuberculosis index cases: a retrospective quasi-experimental study. *BMC Pulm Med*. 2014. Aug 7. 14:133.

190. SHIBABAW, A., GELAW, B., GEBREYES, W., ROBINSON, R., WANG, SH., TESSEMA, B. The burden of pre-extensively and extensively drug-resistant tuberculosis among MDR-TB patients in the Amhara region, Ethiopia. *PLoS One*. 2020. Feb 13. 15(2).
191. ACUÑA-VILLAORDUÑA, C., JONES-LÓPEZ, EC., FREGONA, G., MARQUES-RODRIGUES, P., GAEDDERT, M., GEADAS, C., HADAD, DJ., et al. Intensity of exposure to pulmonary tuberculosis determines risk of tuberculosis infection and disease. *Eur Respir J*. 2018 Jan 18;51(1):1701578.
192. TOSTMANN, A., KIK, SV., KALISVAART, NA., SEBEK, MM., VERVER, S., BOEREE, MJ., VAN SOOLINGEN, D. Tuberculosis transmission by patients with smear-negative pulmonary tuberculosis in a large cohort in the Netherlands. *Clin Infect Dis*. 2008. Nov 1. 47(9):1135-42.
193. **CORLOTEANU, A.** Profilul de rezistență a *M. Tuberculosis* la cazurile secundare de tuberculoză în raport cu cazul index. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2023, 3(77):78-85. ISSN 1857-0011.
194. HERNÁNDEZ-GARDUÑO, E., COOK, V., KUNIMOTO, D., ELWOOD, RK., BLACK, WA., FITZGERALD, JM. Transmission of tuberculosis from smear negative patients: a molecular epidemiology study. *Thorax*. 2004. Apr; 59(4):286-90.
195. LINGUISSI, LS., VOUVOUNGUI, CJ., POULAIN, P., ESSASSA, GB., KWEDI, S., NTOUMI, F. Diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis based on clinical signs in the Republic of Congo. *BMC Res Notes*. 2015. Dec 18; 8:804.
196. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2020*. Geneva, WHO, 2020, 208 p.
197. AMANULLAH, F., ASHFAQ, M., KHOWAJA, S., PAREKH, A., SALAHUDDIN, N., LOTIA-FARRUKH, I., KHAN, AJ., BECERRA, MC. High tuberculosis prevalence in children exposed at home to drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014 May. 18(5):520-7.
198. CHEN J, CHEN L, ZHOU M, WU G, YI F, JIANG C, DUAN Q, ZHOU M. Transmission of multidrug-resistant tuberculosis within family households by DTM-PCR and MIRU-VNTR genotyping. *BMC Infect Dis*. 2022 Feb 26;22(1):192.
199. **CORLOTEANU, A.** Evaluation of the spectrum of resistance of *M. tuberculosis* in secondary cases of tuberculosis. *Fifth international scientific conference. "Seeking ways to eliminate tuberculosis in Asia"*. Ulaanbaatar, Mongolia, September, 15-16, 2022, p. 14.
200. SETHI, S., AGARWAL, P., KHANEJA, R., KUMAR, N., KUMAR, N., CHANDNA, J., AGGARWAL, AN., YADAV, R. Second-line Drug Resistance Characterization in Mycobacterium tuberculosis by Genotype MTBDRsl Assay. *J Epidemiol Glob Health*. 2020. Mar. 10(1):42-45.
201. VELLA, V., RACALBUTO, V., GUERRA, R., MARRA, C., MOLL, A., MHLANGA, Z., MALULEKE, M., MHLOPE, H., MARGOT, B., FRIEDLAND, G., SHAH, NS. Household contact investigation of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in a high HIV prevalence setting. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011, Sep.15(9):1170-5.
202. HORNE, DJ., PINTO, LM., ARENTZ, M., LIN, SY., DESMOND, E., FLORES, LL., STEINGART, KR., MINION, J. Diagnostic accuracy and reproducibility of WHO-endorsed phenotypic drug susceptibility testing methods for first-line and second-line antituberculosis drugs. *J Clin Microbiol*. 2013. Feb. 51(2):393-401.
203. WHO. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. Geneva, Switzerland: *World Health Organization*, 2018, 39 p.

204. VINHAS, SA., JONES-LÓPEZ, EC., RIBEIRO RODRIGUES, R., GAEDDERT, M., PERES, RL., MARQUES-RODRIGUES, P., DE AGUIAR, PPL., WHITE, LF., ALLAND, D., SALGAME, P., HOM, D., ELLNER, JJ., DIETZE, R., COLLINS, LF., SHASHKINA, E., KREISWIRTH, B., PALACI, M. Strains of *Mycobacterium tuberculosis* transmitting infection in Brazilian households and those associated with community transmission of tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*. 2017. May. 104:79-86.
205. BROWN, TS., ELDHOLM, V., BRYNILDSRUD, O., OSNES, M., LEVY, N., STIMSON, J., COLIJN, C., ALEXANDRU, S., NOROC, E., CIOBANU, N., CRUDU, V., COHEN, T., MATHEMA, B. Evolution and emergence of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Chisinau, Moldova. *Microb Genom*. 2021 Aug;7(8):000620.
206. CRUDU, V., CODREANU, A., ALEXANDRU, S., VILC, V., DONICA, A., TUDOR, E.; TURCAN, N., CIOBANU, N. Analiza geografică și evaluarea secvențierii genomului *M. tuberculosis* la nivel național. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2022, nr. 3(74), 174-178. ISSN 1857-0011.
207. YANG, C., SOBKOWIAK, B., NAIDU, V., CODREANU, A., CIOBANU, N., GUNASEKERA, KS., CHITWOOD, MH., ALEXANDRU, S., BIVOL, S., RUSSI, M., HAVUMAKI, J., CUDAHY, P., FOSBURGH, H., ALLENDER, CJ., CENTNER, H., ENGELTHALER, DM., MENZIES, NA., WARREN, JL., CRUDU, V., COLIJN, C., COHEN, T. Phylogeography and transmission of *M. tuberculosis* in Moldova: A prospective genomic analysis. *PLoS Med*. 2022 Feb 22;19(2):e1003933.
208. PANG, Y., SONG, Y., XIA, H., ZHOU, Y, ZHAO, B., ZHAO, Y. Risk factors and clinical phenotypes of Beijing genotype strains in tuberculosis patients in China. *BMC Infect Dis*. 2012, Dec 17;12:354.
209. CHESOV, E., BALAN, G., CIOBANU, N., RACOVITĂ, S., CRUDU, V. Concordanța profilurilor de rezistență în cazurile secundare de tuberculoză versus cazurile index. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2018, nr. 1(58), pp. 115-120. ISSN 1857-0011.
210. YANG, C., LUO, T., SUN, G., QIAO, K., SUN, G., DERIEMER, K., MEI, J., GAO, Q. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing strains favor transmission but not drug resistance in China. *Clin Infect Dis*. 2012 Nov;55(9):1179-87.

ANEXE

Anexa 1. Chestionar

Chestionar

Stimată/e Dnă/Dn,

Vă rugăm să răspundeți la întrebările cuprinse în acest chestionar!

Chestionarul este elaborat în cadrul cercetării „*Aspecte medico-sociale și microbiologice ale focarului de tuberculoză*”, care are obiectivul general studierea particularităților medico-sociale și microbiologice ale focarului intradomiciliar de tuberculoză în vederea îmbunătățirii managementului acestuia.

Completarea chestionarului va dura aproximativ 20 de minute. La majoritatea întrebărilor răspundeți prin încercuirea numărului care se potrivește cel mai bine opiniei dumneavoastră, la unele răspundeți prin completare. Răspunsurile dumneavoastră vor fi folosite exclusiv în scopuri de cercetare și nu vor fi divulgate unor părți terțe.

Instituția în care se realizează cercetarea:

Institutul de Ftiziopneumologie ”Chiril Draganiuc”

Chisinău, str. C. Vârnav, 13, MD-2025

Nume, prenume: _____

Data/luna/anul nașterii: _____

Adresa domiciliu: _____

Tel: _____

1. Genul: Masculin - 1; Feminin - 2

2. În care categorie (tip) de caz din gospodărie Vă regăsiți?:

1. caz sănătos / **treceți la punctul 5** /

2. caz index (primul caz de tuberculoză diagnosticat din gospodărie) / **treceți la punctul 5** /

3. caz secundar de tuberculoză

Caz secundar de tuberculoză este cazul cu tuberculoză activă diagnosticat după diagnosticarea primului caz (caz index) de tuberculoză din gospodărie.

3. Dacă sunteți caz secundar de tuberculoză din gospodărie Vă rugăm să indicați al câtelea caz sunteți _____

4. La ce interval de timp ati făcut (ați fost diagnosticat cu) tuberculoză din momentul diagnosticării primului caz de tuberculoză din gospodărie? (luni) _____

5. Număr de membri în familie, inclusiv cazul index (primul caz de tuberculoză diagnosticat din gospodărie) _____

6. Ce grad de rudenie aveți în raport cu cazul index (primul caz diagnosticat cu tuberculoză din gospodărie)?

(raportul: primul caz din gospodărie diagnosticat cu tuberculoză / Dumneavoastră)

1. soție-soț

13. tată-fiică

2. soț-soție

14. frate-sora

3. concubin-concubină

15. frate-frate

4. concubină-concubin

16. soră-frate

5. vecin-vecină

17. soră-soră

6. fecior-tată

18. bunei-nepoti

7. fecior-mamă

19. nepoți-bunei

8. fiică-tată

20. unchi-nepot

9. fiică-mamă

21. nepot-unchi

10. mamă-fiică

22. matusă-nepot

11. mamă-fecior

23. nepot-matusă

12. tată-fecior

24. alte (de specificat) _____

7. Ați contactat cu persoane din afara gospodăriei? 0- nu 1 - da

Dacă Da, atunci treceți la întrebarea 8, dacă Nu - treceți la întrebarea 9.

8. Număr de persoane contactate din afara gospodăriei pe zi _____

9. Ați contactat cu bolnavi de tuberculoză?

0- nu 1 - da

10. Ce studii aveți?

- | | |
|---------------------|-------------------------------|
| 1. Fără studii | 4. Medii |
| 2. Primare | 5. Medii profesionale |
| 3. Medii incomplete | 6. Superioare |
| | 7. Alte (de specificat) _____ |

11. Care este ocupația Dstră?

- | | |
|---------------------|-------------------------------|
| 1. Muncitor | 5. Antreprenor |
| 2. Agrarian | 6. Șomer |
| 3. Lucrător medical | 7. Pensionar |
| 4. Profesor | 8. Elev |
| | 9. Alte (de specificat) _____ |

12. Dstră fumați?

1. Nu am fumat
2. La moment fumez
3. La moment nu fumez, anterior am fumat

13. Dstră consumați alcool?

0 - nu 1 - da

14. Cât de frecvent consumați băuturi alcoolice?

- | | |
|-------------------------------|------------------------------------|
| 1. Nu consum | 4. 2-3 pe săptămână |
| 2. O dată pe lună sau mai rar | 5. 4 și mai multe ori pe săptămână |
| 3. 2-4 ori pe lună | 6. zilnic |

15. Câte unități de alcool consumați de obicei?

- | | |
|------------|-------------------|
| 1. 1 sau 2 | 4. 7 sau 9 |
| 2. 3 sau 4 | 5. 10 și mai mult |
| 3. 5 sau 6 | |

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

16. Dstră întrebuițați droguri?

1. Nu am întrebuițat niciodată
2. La moment întrebuițez
3. La moment nu, anterior am întrebuițat

17. Cât de des consumați produse din carne?

1. Nu consum
2. Rar
3. 2-3 ori pe săptămână
4. 3-4 ori pe săptămână
5. Frecvent

18. Cât de des consumați produse din lapte?

1. Nu consum
2. Rar
3. 2-3 ori pe săptămână
4. 3-4 ori pe săptămână
5. Frecvent

19. Când ultima dată ați efectuat un examen radiologic al cutiei toracice (pentru bolnav de tuberculoză un examen radiologic al cutiei toracice până la depistare)?

1. Mai puțin de un an
2. 1-2 ani în urmă
3. Mai mult de doi ani
4. Niciodată
5. Nu țin minte

20. V-ați aflat peste hotarele R. Moldova?

0-nu 1-da

Dacă da, atunci indicați în ce țară:

21. Rusia 0 - nu 1 - da

22. Ucraina 0 - nu 1 - da

23. Alte (de specificat) _____

Indicați data îndeplinirii chestionarului

____ / ____ / ____

data luna anul

Vă mulțumim mult pentru timpul și atenția acordată la îndeplinirea chestionarului!

Anexa 2. Tabele

Tabelul A.2.1. Repartiția cazurilor conform vârstei

Caz/Vârstă	0-4	5-10	11-14	15-18	19-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	>75	Total	Chi-Square(χ^2), Valoarea p
Index	0 0,0%	2 0,7%	0 0,0%	5 1,8%	19 6,8%	84 30,0%	83 29,6%	50 17,9%	29 10,4%	5 1,8%	3 1,1%	280 100,0%	$\chi^2= 239,797$ p<0,001
Co-prevalent	12 8,6%	21 15,1%	8 5,8%	5 3,6%	10 7,2%	26 18,7%	23 16,5%	16 11,5%	14 10,1%	3 2,2%	1 0,7%	139 100,0%	
Incident	21 9,2%	15 6,6%	11 4,8%	16 7,0%	28 12,2%	58 25,3%	30 13,1%	24 10,5%	20 8,7%	4 1,7%	2 0,9%	229 100,0%	
Sănătos	81 12,7%	126 19,7%	54 8,4%	32 5,0%	46 7,2%	96 15,0%	62 9,7%	49 7,7%	59 9,2%	26 4,1%	9 1,4%	640 100,0%	
Total	114 8,9%	164 12,7%	73 5,7%	58 4,5%	103 8,0%	264 20,5%	198 15,4%	139 10,8%	122 9,5%	38 3,0%	15 1,2%	1288 100,0%	

Tabelul A.2.2. Mărimea focarului intradomiciliar de tuberculoză, inclusiv cazul index, din teritoriile Republicii Moldova

Teritorii regiunea Nord																		
Teritorii/ membri	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Total	Chi- Square(χ^2), Valoarea p	
Balti	5 17,2%	8 27,6%	4 13,8%	3 10,3%	3 10,3%	1 3,4%	1 3,4%	0 0,0%	1 3,4%	1 3,4%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 3,4%	1 3,4%	29 100,0%	$\chi^2= 448,00$ p<0,001	
Briceni	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 25,0%	2 50,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 25,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	4 100,0%		
Donduseni	0 0,0%	1 33,3%	0 0,0%	1 33,3%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 33,3%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	3 100,0%		
Drochia	1 50,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 50,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	2 100,0%		
Edinet	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 100,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 100,0%		
Falesti	0 0,0%	0 0,0%	2 40,0%	1 20,0%	1 20,0%	0 0,0%	1 20,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	5 100,0%		
Floresti	2 22,2%	2 22,2%	2 22,2%	2 22,2%	1 11,1%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	9 100,0%		
Glodeni	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 20,0%	0 0,0%	1 20,0%	2 40,0%	1 20,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	5 100,0%		
Ocnita	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 50,0%	1 50,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	2 100,0%		
Riscani	0 0,0%	1 11,1%	4 44,4%	1 11,1%	1 11,1%	1 11,1%	0 0,0%	0 0,0%	1 11,1%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	9 100,0%		
Singerei	0 0,0%	2 20,0%	5 50,0%	1 10,0%	0 0,0%	1 10,0%	1 10,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	10 100,0%		
Soroca	3 30,0%	3 30,0%	2 20,0%	1 10,0%	1 10,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	10 100,0%		
Total Nord	11 12,3%	17 19,1%	19 21,3%	12 13,4%	9 10,1%	7 7,8%	5 5,6%	1 1,1%	5 5,6%	1 1,1%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 1,1%	1 1,1%	89 31,8%		

continuare

Teritorii regiunea Centru																	
Teritorii/ membri	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Total	Chi- Square(χ^2), Valoarea p
A-Noi	5 45,5%	1 9,1%	1 9,1%	1 9,1%	2 18,2%	0 0,0%	1 9,1%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	11 100,0%	$\chi^2 = 448,00$ p<0,001
Calarasi	8 100,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	8 100,0%	
Criuleni	3 21,4%	3 21,4%	2 14,3%	3 21,4%	3 21,4%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	14 100,0%	
Hincesti	4 33,3%	1 8,3%	6 50,0%	0 0,0%	1 8,3%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	12 100,0%	
Ialoveni	2 14,3%	2 14,3%	2 14,3%	2 14,3%	3 21,4%	0 0,0%	0 0,0%	1 7,1%	0 0,0%	2 14,3%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	14 100,0%	
Nisporeni	2 12,5%	5 31,3%	1 6,3%	4 25,0%	3 18,8%	0 0,0%	1 6,3%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	16 100,0%	
Orhei	5 25,0%	4 20,0%	5 25,0%	4 20,0%	1 5,0%	0 0,0%	1 5,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	20 100,0%	
Rezina	1 11,1%	1 11,1%	2 22,2%	1 11,1%	3 33,3%	1 11,1%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	9 100,0%	
Șoldanesti	0 0,0%	0 0,0%	1 10,0%	6 50,0%	2 20,0%	0 0,0%	1 10,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	10 100,0%	
Straseni	2 28,6%	2 28,6%	0 0,0%	2 28,6%	1 14,3%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	7 100,0%	
Telenesti	0 0,0%	0 0,0%	1 25,0%	1 25,0%	1 25,0%	1 25,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	4 100,0%	
Ungheni	1 6,7%	5 33,3%	3 20,0%	2 13,3%	2 13,3%	0 0,0%	1 6,7%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 6,7%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	15 100,0%	
Total Centru	33 23,5%	24 17,1%	24 17,1%	26 18,5%	22 15,7%	2 1,4%	5 3,5%	1 0,7%	0 0,0%	2 1,4%	0 0,0%	1 0,7%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	140 50,0%	

continuare

Teritorii regiunea Sud																	
Teritorii/ membri	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Total	Chi-Square(χ^2), Valoarea p
Basarabasca	0 0,0%	0 0,0%	2 50,0%	1 25,0%	0 0,0%	1 25,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	4 100,0%	$\chi^2= 448,00$ p<0,001
Cahul	9 52,9%	6 35,3%	2 11,8%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	17 100,0%	
Cantemir	0 0,0%	1 14,3%	1 14,3%	3 42,9%	2 28,6%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	7 100,0%	
Causeni	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 33,3%	1 33,3%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 33,3%	0 0,0%	0 0,0%	3 100,0%	
Cimisia	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 33,3%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 33,3%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 33,3%	3 100,0%	
Leova	1 25,0%	1 25,0%	1 25,0%	1 25,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	4 100,0%	
Comrat	2 25,0%	0 0,0%	1 12,5%	3 37,5%	1 12,5%	1 12,5%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	8 100,0%	
Ceadir-Lunga	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	2 66,7%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 33,3%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	3 100,0%	
Vulcanesti	0 0,0%	1 50,0%	0 0,0%	1 50,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	2 100,0%	
Total Sud	12 23,5%	9 17,6%	7 13,7%	9 17,6%	6 11,7%	3 5,8%	1 1,9%	0 0,0%	1 1,9%	0 0,0%	1 1,9%	0 0,0%	1 1,9%	0 0,0%	1 1,9%	51 18,2%	
Total	56 20,0%	50 17,9%	50 17,9%	47 16,8%	37 13,2%	12 4,3%	11 3,9%	2 0,7%	6 2,1%	3 1,1%	1 0,4%	1 0,4%	1 0,4%	1 0,4%	2 0,7%	280 100,0%	

Tabelul A.2.3. Formele clinice de tuberculoză în cazurile index, co-prevalente și incidente

Diagnostic	Caz index abs /%	Caz co-prevalent abs /%	Caz incident abs /%	Caz incident 1 abs /%	Caz incident 2 abs /%	Caz incident 3 abs /%	Caz incident 4 abs /%	Total abs /%	95%CI
TB pulmonara infiltrativa cu distructie unilaterala	55 / 19,64	10 / 7,19	29 / 12,66	24 / 13,95	5 / 11,62			94 / 14,51	12,0-17,43
TB pulmonara infiltrativa cu distructie bilaterala	30 / 10,71	3 / 2,16	5 / 2,18	5 / 2,92				38 / 5,86	4,3-7,95
TB pulmonara nodulara	2 / 0,71	8 / 5,76	8 / 3,49	7 / 4,07		1 / 8,33		18 / 2,78	1,76-4,35
TB pulmonara infiltrativa	132 / 47,14	77 / 55,40	113 / 49,34	87 / 50,59	20 / 46,51	5 / 41,67	1 / 50,0	322 / 49,69	45,85-53,53
TB pulmonara diseminata (miliară)	13 / 4,64	1 / 0,72	4 / 1,75	2 / 1,16	2 / 4,66			18 / 2,78	1,76-4,35
TB pulmonara fibro-cavitara unilaterala	23 / 8,21	2 / 1,44	9 / 3,93	7 / 4,07	1 / 2,33	1 / 8,33		34 / 5,25	3,78-7,24
TB pulmonara fibro-cavitara bilaterala	1 / 0,36							1 / 0,15	0,,03-0,87
TB pulmonara diseminata (miliara) cu distructie	11 / 3,93	2 / 1,44	3 / 1,31	3 / 1,75				16 / 2,47	1,53-3,97
TB pleurei (inclusiv empiemul)	7 / 2,50	1 / 0,72	17 / 7,42	13 / 7,55	3 / 6,97	1 / 8,33		25 / 3,86	2,63-5,63
Complex tuberculos primar		5 / 3,	4 / 1,75	2 / 1,16	2 / 4,66			9 / 1,39	0,73-2,62
TB traheo-bronsica			1 / 0,44	1 / 0,58				1 / 0,15	0,,03-0,87
Tuberculoza ganglionilor limfatici intratoracici	2 / 0,71	29 / 20,86	34 / 14,85	19 / 11,04	10 / 23,25	4 / 33,34	1 / 50,0	65 / 10,03	7,95-12,58
Tuberculoza generalizata	2 / 0,71		1 / 0,44	1 / 0,58				3 / 0,46	0,16-1,35
TB pulmonara infiltrativa complicata cu pleurezie	2 / 0,71	1 / 0,72	1 / 0,44	1 / 0,58				4 / 0,62	0,24-1,58
Total	280/43,2	139/21,4	229/35,4	172	43	12	2	648	

Tabelul A.2.4. Statutul de rudenie al cazurilor co-prevalente și incidente în raport cu cazul index

Grad de rudenie	Statutul de rudenie (caz index - caz co-prevalent/incident)	Nr. abs	%	95%CI
Fara grad de rudenie	soție-soț	24	28,9	20,3-39,4
	soț-soție	36	43,3	33,2-54,1
	concubin-concubină	8	9,6	4,9-17,9
	concubină-concubin	11	13,3	7,6-22,2
	vecin-vecină	4	4,9	1,89-11,7
Total		83	22,4	18,5-26,9
Gradul I	fecior-tată	25	54,4	40,2-67,5
	fecior-mamă	9	19,6	10,6-33,2
	fiică-tată	5	10,8	4,73-23,0
	fiică-mamă	7	15,2	7,57-28,2
	copii-parinti	46	12,4	9,45-16,2
	mamă-fiică	30	24,7	17,8-32,9
	mamă-fecior	25	20,5	14,3-28,5
	tată-fecior	33	27,0	19,9-35,5
	tată-fiică	34	27,8	20,68-36,4
parinți-copii	122	33,0	28,4-37,9	
Total		168	45,4	40,4-50,5
Gradul II	frate-sora	13	15,9	9,5-25,2
	frate-frate	44	53,7	42,9-64,0
	bunei-nepoti	4	4,8	1,91-11,88
	soră-frate	13	15,9	9,5-25,3
	soră-soră	8	9,7	5,0-18,1
Total		82	22,2	18,23-26,7
Gradul III	unchi-nepot	14	73,7	51,2-88,2
	nepot-unchi	1	5,3	0,9-24,6
	matusă-nepot	4	21,0	8,5-43,3
Total		19	5,1	3,3-7,9
Afini de gradul I	socri-noră/ginere	8	72,8	43,4-90,3
	ginere-socru	2	18,2	5,14-47,7
	tată vitreg-fiică	1	9,0	1,62-37,7
Total		11	3,0	1,67-5,24
Afini de gradul II	sotie-fratele soțului	5	100,0	56,6-100,0
Total		5	1,4	0,58-3,1
Afini de gradul IV	verișor-verișoară/verișor	2	100,0	34,2-100,0
Total		2	0,5	0,2-1,9
În total		370		

Tabelul A.2.5. Structura formelor de tuberculoză a cazurilor co-prevalente/incidente asociate cazului index diagnosticat cu tuberculoză pulmonară infiltrativă

Diagnostic	Caz co-prevalent 1 (abs/%)	Caz co-prevalent 2 (abs/%)	Caz co-prevalent 3 (abs/%)	Caz Incident 1 (abs/%)	Caz incident 2 (abs/%)	Caz incident 3 (abs/%)	Caz incident 4 (abs/%)	Total (abs/%)	95%CI
TB pulmonară infiltrativă cu distrucție unilaterală	3/4,84			7/9,09	2/11,11			12/6,78	3,92-11,48
TB pulmonară infiltrativă cu distrucție bilaterală	1/1,61			3/3,90				4/2,26	0,88-5,67
TB pulmonară nodulară	2/3,23			2/2,				4/2,26	0,88-5,67
TB pulmonară infiltrativă	39/62,90	3/37,50	1/50,00	46/59,74	11/61,11	3/37,50	1/50,00	104/58,76	51,39-65,75
TB pulmonară diseminată (miliară)				1/1,30				1/0,56	0,1-3,13
TB pulmonară fibro-cavitară unilaterală				1/1,30				1/0,56	0,1-3,13
TB pleurei (inclusiv empiemul)	1/1,61			4/5,19	1/5,56	1/12,50		7/3,95	1,93-7,94
Complex tuberculos primar	1/1,61			2/2,				3/1,69	0,58-4,86
Tuberculoza ganglionilor limfatici intratoracici	15/24,19	5/62,50	1/50,00	11/14,29	4/22,22	4/50,00	1/50,00	41/23,16	17,56-29,91
Total	62/35,03	8/4,52	2/1,13	77/45,30	18/10,17	8/4,52	2/1,13	177/100,00	

Tabelul A.2.6. Structura formelor de tuberculoză a cazurilor co-prevalente/incidente asociate cazului index diagnosticat cu tuberculoză pulmonară infiltrativă cu distrucție unilaterală

Diagnostic	Caz co-prevalent 1 (abs/%)	Caz co-prevalent 2 (abs/%)	Caz incident 1 (abs/%)	Caz incident 2 (abs/%)	Caz incident 3 (abs/%)	Total (abs/%)	95%CI
TB pulmonară infiltrativă cu distrucție unilaterală	2/10,53		13/30,96	2/15,38		17/21,79	14,08-32,16
TB pulmonară infiltrativă cu distrucție bilaterală			1/2,38			1/1,28	0,23-6,91
TB pulmonară nodulară	5/26,32		2/4,76		1/50,00	8/10,26	5,29-18,95
TB pulmonară infiltrativă	8/42,11	2/100,00	17/40,48	6/46,16	1/50,00	34/43,59	33,14-54,64
TB pulmonară diseminată (miliara) cu distrucție	1/5,26		2/4,76			3/3,85	1,32-10,71
Complex tuberculos primar	1/5,26					1/1,28	0,23-6,91
Tuberculoza ganglionilor limfatici intratoracici	2/10,53		4/9,52	3/23,08		9/1,54	6,19-20,5
TB pleurei (inclusiv empiemul)			3/7,14	2/15,38		5/6,41	2,77-14,14
Total (abs/%)	19/24,36	2/2,56	42/53,85	13/16,67	2/2,56	78/100,00	

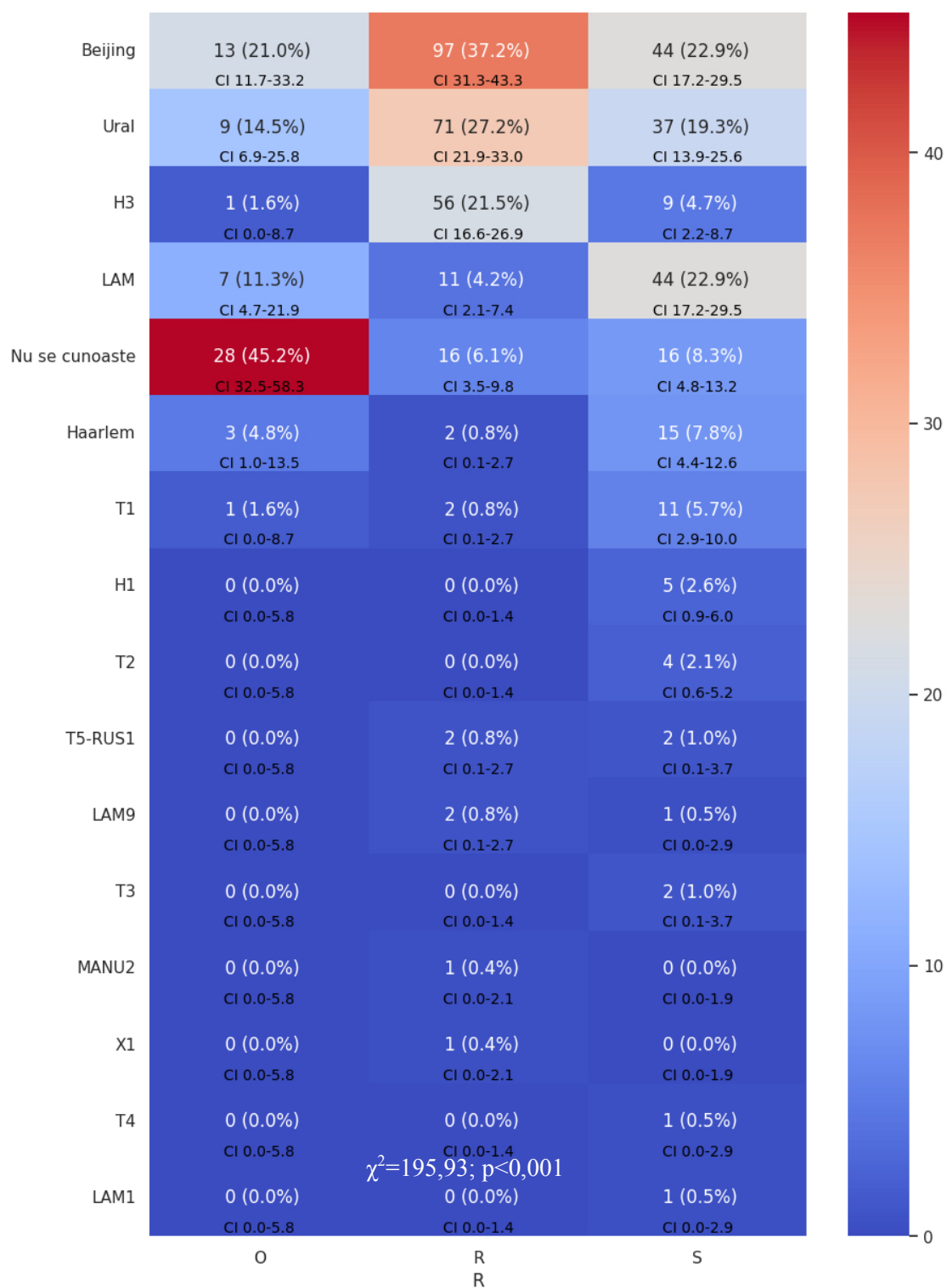
Tabelul A.2.7. Structura formelor de tuberculoză a cazurilor co-prevalente/incidente asociate cazului index diagnosticat cu tuberculoză pulmonară infiltrativă cu distrucție bilaterală

Diagnostic	Caz co-prevalent 1 (abs/%)	Caz incident 1 (abs/%)	Caz incident 2 (abs/%)	Total (abs/%)	95%CI
Tuberculoză pulmonară infiltrativă cu distrucție unilaterală	3/20,00	4/22,22		7/20,59	10,35-36,8
Tuberculoză pulmonară infiltrativă cu distrucție bilaterală		1/5,56		1/2,94	0,52-14,92
Tuberculoză pulmonară nodulară		2/11,11		2/5,88	1,63-19,09
Tuberculoză pulmonară infiltrativă	8/53,33	5/27,78		13/38,24	23,9-54,96
Tuberculoză pulmonară diseminată (miliară)	1/6,67	1/5,56	1/100,00	3/8,82	3,05-22,96
Tuberculoză pulmonară fibro-cavitară unilaterală	1/6,67			1/2,94	0,52-14,92
Tuberculoza pleurei (inclusiv empiemul)		2/11,11		2/5,88	1,63-19,09
Complex tuberculos primar	1/6,67	1/5,56		2/5,88	1,63-19,09
Tuberculoza traheo-bronșică		1/5,56		1/2,94	0,52-14,92
Tuberculoză pulmonară infiltrativă complicată cu pleurezie	1/6,67	1/5,56		2/5,88	1,63-19,09
Total	15/44,12	18/52,94	1/2,94	34/100,0	

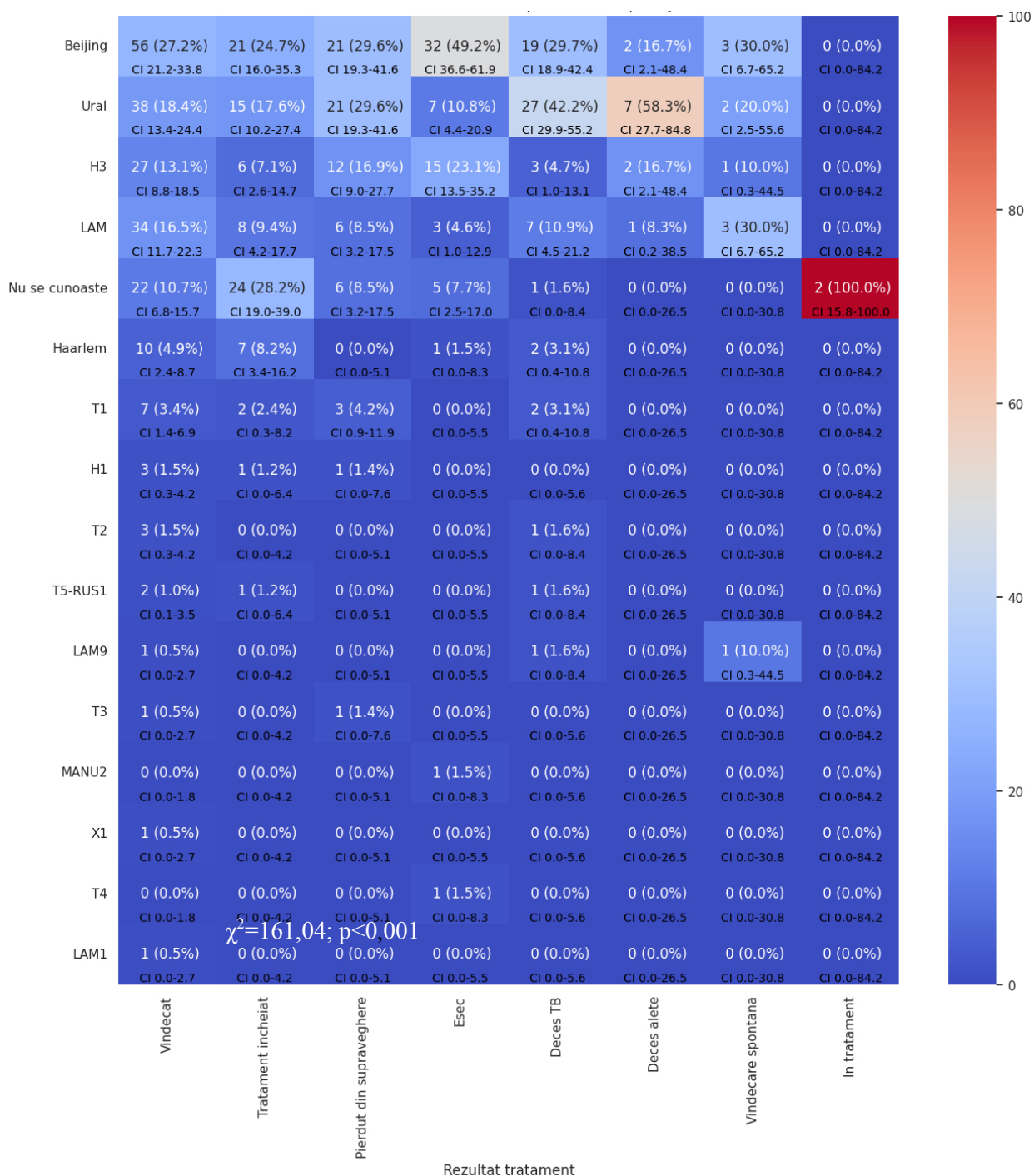
Tabelul A.2.8. Structura formelor de tuberculoză a cazurilor co-prevalente/incidente asociate cazului index diagnosticat cu tuberculoză pulmonară fibro-cavitară unilaterală

Diagnostic	Caz co-prevalent 1 (abs/%)	Caz incident 1 (abs/%)	Caz incident 2 (abs/%)	Caz incident 3 (abs/%)	Total (abs/%)	95%CI
Tuberculoză pulmonară infiltrativă cu distrucție unilaterală		1/6,25			1/3,23	0,57-16,19
Tuberculoză pulmonară nodulară		1/6,25			1/3,23	0,57-16,19
Tuberculoză pulmonară infiltrativă	3/37,50	5/31,25	3/50,00		11/35,48	21,12-53,05
Tuberculoză pulmonară fibro-cavitară unilaterală		5/31,25	1/16,67	1/100,00	7/22,58	11,4-39,81
Tuberculoza pleurei (inclusiv empiemul)		1/6,25			1/3,23	0,57-16,19
Complex tuberculos primar	1/12,50		1/16,67		2/6,45	1,79-20,72
Tuberculoza ganglionilor limfatici intratoracici	4/50,00	2/12,50	1/16,67		7/22,58	11,4-39,81
Tuberculoză pulmonară infiltrativă complicată cu pleurezie		1/6,25	1/16,67		1/3,23	0,57-16,19
Total	8/25,81	16/51,61	6/19,35	1/3,23	31/100,00	

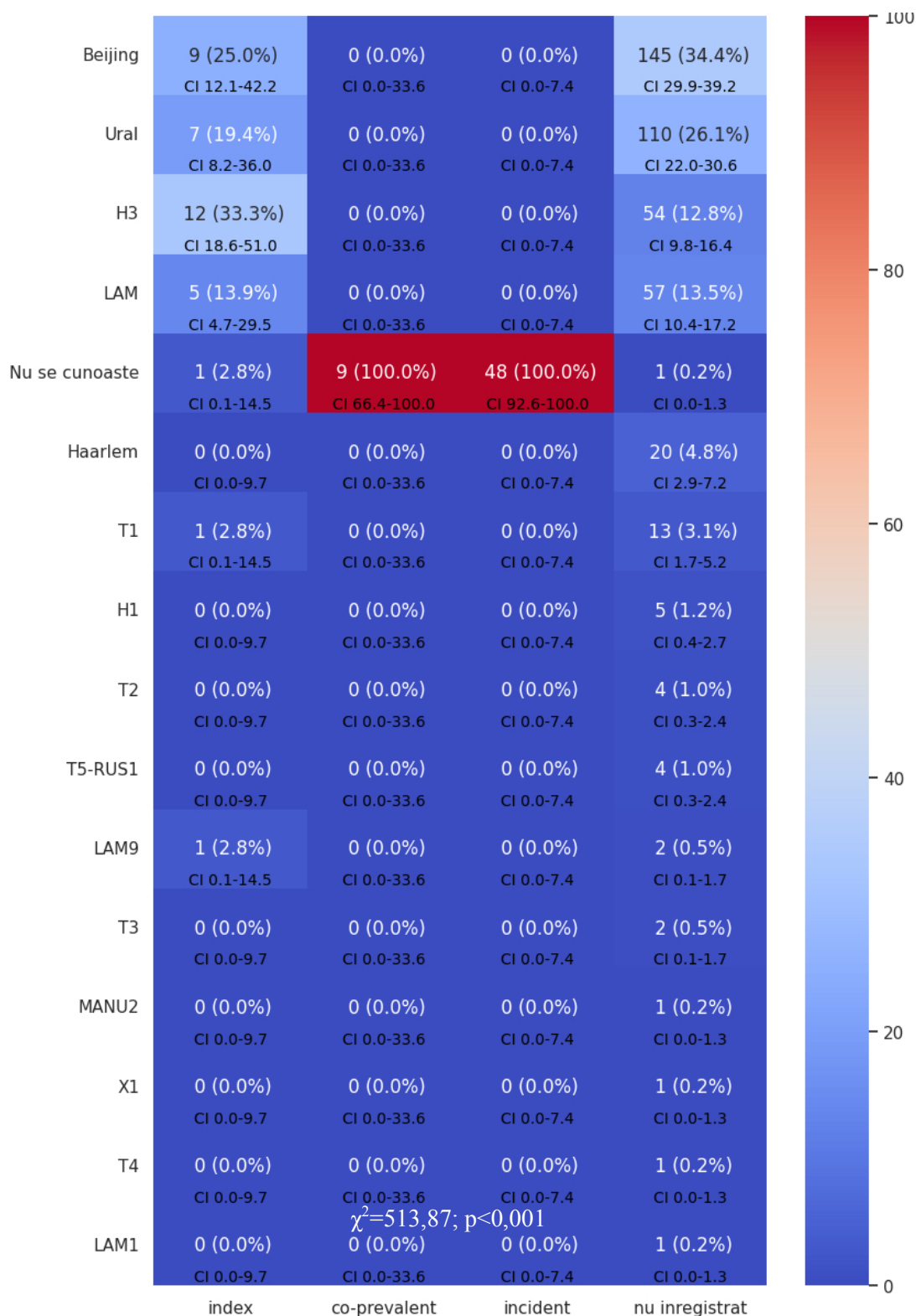
Anexa 3. Rezistența la Rifampicină a genotipului *M. tuberculosis*



Anexa 4. Genotipul *M. tuberculosis* asociat cu rezultatul tratamentului



Anexa 5. Spectrul genotipului *M. tuberculosis* care a dezvoltat cazuri de tuberculoză în focarul intradomiciliar



Anexa 6. Certificate de inovator



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SANATATII

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 59

Pentru inovația cu titlul: Metodă de screening sistematic al persoanelor din grupele de risc sporit de îmbolnăvire cu tuberculoză și a persoanelor contacte din focarele de tuberculoză pentru depistarea precoce a bolii

Inovația a fost înregistrată la data de 14.07.23

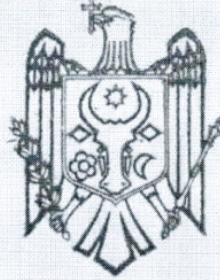
Se recunoaște calitatea de autor (i) d-a Vilc Valentina,
Corloteanu Andrei, Tudor Elena, Crudu Valeriu



Data eliberării 14.08.23



(semnatura autorizata)



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SANATATII
CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 60

Pentru inovația cu titlul:
Notificarea cazului sursă de tuberculoză

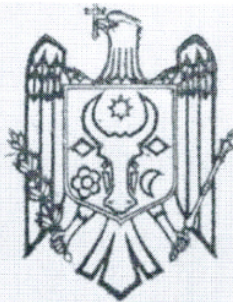
Inovația a fost înregistrată la data de 14.07.23

Se recunoaște calitatea de autor (i) d.: Vile Valentina,
Corloteanu Andrei, Tudor Elena, Axentii Ecaterina,
Crodu Valeriu

Data eliberării 14.08.23



(semnatura autorizata)



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SANATATII

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 61

Pentru inovația cu titlul: Modul pentru screening-ul sistematical persoanelor din grupele de risc sporit de îmbolnăvire cu tuberculoză și a persoanelor contacte din focarele de tuberculoză pentru depistarea precoce a bolii

Inovația a fost înregistrată la data de 14.07.23

Se recunoaște calitatea de autor (i) d.: Vilc Valentina,
Corloteanu Andrei, Tudor Elena, Crudu Valeriu,
Gulpe Tatiana

Data eliberării 14.08.23



(semnatura autorizata)

Anexa 7. Act de implementare



IMSP Institutul de Ftiziopneumologie
„Chiril Draganu”



APROB
2023

Doina Rusu
Director Doina Rusu,
dr. în șt. med. conf. universitar

ACT PRIVIND IMPLEMENTAREA INOVAȚIEI

Prezenta propunere de inovație nr. 59

cu titlul: **Metodă de screening sistematic al persoanelor din grupele cu risc sporit de îmbolnăvire cu tuberculoză și a persoanelor contacte din focarele de tuberculoză pentru depistarea precoce a tuberculozei**

Autor (ii): Vile V., Corloteanu A., Tudor E., Crudu V.

este implementată de la data de 31 mai 2023, prin Ordinul MS 481 din 31 mai 2023.

Eficacitatea implementării: Asigurarea examinării prin screening sistematic al persoanelor din grupele cu risc sporit de îmbolnăvire cu tuberculoză și a persoanelor contacte din focarele de tuberculoză pentru depistarea bolii la o etapă precoce cu scopul de a reduce morbiditatea și mortalitatea, costurile și povara materială a persoanelor care suferă de tuberculoză. Prin urmare, se asigură accesul universal la screening sistematic al contactilor și grupurilor cu risc sporit la tuberculoză, inclusiv și pentru copii (Obiectivul 1, PNRT 2022-2025).

Este recomandată: tuturor prestatorilor de servicii medicale, Organizațiilor societății civile.

Departamentul de coordonare
a PNRT

Ecaterina Axentii

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnatul, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Corloteanu Andrei



Data 24.06.2024

CURRICULUM VITAE

Informații personale

Nume / Prenume

CORLOTEANU ANDREI

Adresa

Str. C. Vîrnav 13, Chișinău, 2025, R. Moldova

Telfax

serviciu: (+373) 22 22 721 381

Telefoane

serviciu: (+373) 22 57 22 30, Mobil: (+373) 67443997

e-mail

acorloteanu@gmail.com

Sex

Masculin

Data nașterii

06 ianuarie 1971

Naționalitatea

Republica Moldova



EXPERIENȚA PROFESIONALĂ

Perioada

2017-prezent

Funcția și postul

Șef Departament coordonare PNRT

Numele instituției,

IMSP IFP „Chiril Draganiuc”, Chișinău str.C. Vîrnav 13, MD-

adresa

2025, Republica Moldova

Perioada

2015-2017

Funcția și postul

Medic ftiziopneumolog, I

Numele instituției,

IMSP SR Ungheni și localitatea

adresa

Perioada

2008-2015

Funcția și postul

Ftiziopneumolog, Secția Monitorizare și evaluare

Numele instituției,

IMSP IFP „Chiril Draganiuc”, Chișinău str.C. Vîrnav 13, MD-

adresa

2025, Republica Moldova

Perioada

1998-2008

Funcția și postul

Coordonator serviciul TB în penitenciare

Numele instituției,

Departamentul Instituțiilor Penitenciare din cadrul Ministerului

adresa

Justiției republicii Moldova

Chișinău, str. Titulescu 35, MD-2032, Republica Moldova

EDUCAȚIE ȘI FORMARE

Perioada

1991-1997

Discipline studiate

Diplomă de medic. Specialitatea Medicină Generală

Numele instituției

Facultatea de Medicina și Farmacie „Carol Davila”, Bucuresti,

de învățământ

Romania

Perioada

2013-2015

Discipline studiate

Diploma Master în Sănătate Publică

<i>Numele instituției de învățământ</i>	Școala de Masterat în Sănătate Publică, USMF „Nicolae Testemițanu”																												
Perioada	10.2017 – 10.2017																												
<i>Discipline studiate</i>	Medicamente noi în tratamentul tuberculozei rezistente (MDR TB)																												
<i>Numele instituției de învățământ</i>	Programul Național de Control al Tuberculozei din Riga, Latvia																												
Perioada	09.2013 – 09.2013																												
<i>Discipline principale studiate</i>	Management of TB medicines supplies: planning, quantification, and monitoring.																												
<i>Numele instituției de învățământ</i>	OMS, Almaty, Kazakhstan																												
Domeniul de activitate științifică																													
Perioada	2015																												
<i>Specialitatea de bază</i>	Studii post-universitare prin doctorat. Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”. Chișinău, Republica Moldova.																												
<i>Domeniu</i>	311.07 – Ftiziopneumologie, Medicină																												
Participare în realizarea proiectelor																													
2017	Disponibilitatea în serviciul ftiziopneumologic de ambulatoriu și AMP a dotărilor necesare pentru monitorizarea tratamentului anti TB/TB MDR, inclusiv managementul reacțiilor adverse în condiții de ambulatoriu în Republica Moldova																												
2017	Evaluarea eficienței tratamentului pacienților cu TB în condiții de ambulatoriu în Republica Moldova																												
2018	Evaluarea eficienței tratamentului pacienților cu TB MDR în condiții de ambulatoriu în Republica Moldova																												
2020	Studii Operationale mSTR																												
AFILIERI	Membru al Societății Române de Pneumologie Membru al Societății de Ftiziopneumologie din Republica Moldova																												
	Aptitudini și competențe personale																												
<i>Limba maternă</i>	Română																												
<i>Autoevaluare</i>																													
<i>Nivel european (*)</i>																													
<i>Rusa</i>																													
<i>Franceza</i>																													
<i>Engleza</i>																													
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Înțelegere</th> <th colspan="2">Vorbire</th> <th>Scriere</th> </tr> <tr> <th>Ascultare</th> <th>Citire</th> <th>Participare la conversație</th> <th>Discurs oral</th> <th>Exprimare scrisă</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C2</td> <td>C2</td> <td>C2</td> <td>C2</td> <td>C2</td> </tr> <tr> <td>B1</td> <td>B1</td> <td>A2</td> <td>A2</td> <td>A2</td> </tr> <tr> <td>A1</td> <td>A1</td> <td>A1</td> <td>A1</td> <td>A1</td> </tr> </tbody> </table>				Înțelegere		Vorbire		Scriere	Ascultare	Citire	Participare la conversație	Discurs oral	Exprimare scrisă	C2	C2	C2	C2	C2	B1	B1	A2	A2	A2	A1	A1	A1	A1	A1
Înțelegere		Vorbire		Scriere																									
Ascultare	Citire	Participare la conversație	Discurs oral	Exprimare scrisă																									
C2	C2	C2	C2	C2																									
B1	B1	A2	A2	A2																									
A1	A1	A1	A1	A1																									
	(*) Nivelul Cadrului European Comun de Referință Pentru Limbi Străine																												

<i>Competențe și aptitudini PC</i>	Windows, MS Office applications: Word, Excel, Power Point.
<i>Competențe organizaționale/ manageriale</i>	Capacitate de analiză și sinteză, responsabilitate, abilități de lucru în echipă, de comunicare și decizie, colegialitate, responsabilitate, abilități de organizare, motivare și control
<i>Informații suplimentare</i>	Căsătorit, 2 copii. Permis de conducere - Categoria A, B, C
