

## PERFORMANȚE ȘTIINȚIFICE ÎN DOMENIUL FTIZIOPNEUMOLOGIEI

**Constantin IAVORSCHI**, dr. hab. șt. în med., prof. cercet., acad. al AŞMM,

**Elena TUDOR**, dr. în șt. med., conf. cercet., membru cor. al AŞMM,

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie "Chiril Draganiuc", Chișinău, Republica Moldova

*email: [eltudor@yandex.ru](mailto:eltudor@yandex.ru); tel.: +37379707031*

### Rezumat

În articol sunt prezentate direcțiile principale de cercetare ale instituției, performanțele științifice pe perioada de la fondare, implementările în practică, colaborarea științifică pe scară națională și internațională, activitățile conexe cercetării. Implementarea rezultatelor obținute a contribuit la stabilizarea indicatorilor morbidității și mortalității prin tuberculoză și boli pulmonare nespecifice în Republica Moldova.

**Cuvinte-cheie:** direcții de cercetare, rezultate, implementare, tuberculoză, boli pulmonare nespecifice

### Summary. Scientific performance over the years in the field of phthisiopneumology

The article outlines the main research directions of the institution, the scientific performances achieved over the years since its foundation, the implementation in practice, the national and international scientific collaboration, the activities related to the research. The implementation of the results obtained over the years contributed to the stabilization of morbidity and mortality indices by tuberculosis and non-specific pulmonary diseases in the Republic of Moldova.

**Key-words:** research directions, results, implementation, tuberculosis, non-specific lung diseases

### Резюме. Научная деятельность за годы в области фтизиопневмологии

В статье изложены основные направления исследований учреждения, научные достижения, достигнутые за годы с момента его основания, внедрение на практике, национальное и международное научное сотрудничество, деятельность, связанная с исследованиями. Внедрение результатов, полученных за эти годы, способствовало стабилизации показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза и неспецифических заболеваний легких в Республике Молдова.

**Ключевые слова:** научные направления, результаты, внедрение, туберкулез, неспецифические заболевания легких.

Direcțiile principale de cercetare ale institutului sunt: epidemiologia, profilaxia, diagnosticul, tratamentul și recuperarea medico-socială a pacienților cu tuberculoză și boli pulmonare nespecifice. Cercetările s-au realizat în cadrul laboratoarelor științifice (Laboratorul Managementul și monitoring-ul tuberculozei, Laboratorul Studierea evoluției tuberculozei, Laboratorul Boli nespecifice ale aparatului respirator, Laboratorul Imunologie și Alergologie, Laboratorul Limfologie, Laboratorul Genetică Umană, Laboratorul Microbiologia și Morfologia tuberculozei) ale institutului.

Pe parcursul întregii perioade de activitate a Institutului de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” de la fondare, au fost finalizate peste 140 de lucrări științifice cu caracter tematic, inclusiv cele mai valoroase dintre ele:

- studierea epidemiologiei tuberculozei în RM și elaborarea metodelor organizatorice de luptă antituberculoasă (V. Socol, M. Burlacenco, A. Stratienco, V. Rotari, N. Zaițeva, R. Hersonscaia, E. Coșciug);

- cercetări întru aprecierea activității procesului tuberculos al aparatului respirator și elaborarea metodei de diagnostic diferențial (Gh. Țîmbalari, G. Podolinăi, S. Roșca, E. Grossman);

- elaborarea metodelor eficiente și a schemelor de tratament conservator și chirurgical al tuberculozei și maladiilor pulmonare nespecifice (A. Vilderman, Ch. Draganiuc, N. Șinder, V. Punga, E. Dostovalov,

va, I. Vangheli, A. Stamatina, E. Cunițchi, L. Râvneac, D. Gulea, Gh. Groza, N. Bideac, D. Sain, P. A. Cibotaru, P. Gh. Cibotaru);

- elaborarea formelor de organizare a diagnosticării patologiei nespecifice a aparatului respirator (A. Vilderman, A. Moscovciuc, Iu. Marcenco, E. Burduh);

- aplicarea procedeelelor noi de estimare a funcției respiratorii cu ajutorul echipamentului original de marcă (Iu. Garcușa-Bojco, F. Bușmin, S. Pogrebcova) și metodelor cu izotopi (R. Busâghina, L. Ștefănar, Z. Evgrafova);

- utilizarea testelor biochimice complexe în estimarea reactivității organismului (V. Grigorean, Ig. Chiroșca, T. Șincariova, V. Chiroșca);

- cercetări morfologice cu aplicarea metodelor histologice, citologice, histochimice, microscopiei electronice și cu luminescență, în estimarea reactivității specifice și nespecifice a organismului în tuberculoză (I. Haidarlî, I. Plugaru, A. Ionesi, V. Taciuc, T. Haidarlî, L. Semiceva, I. Matieț, S. Gore, A. Cardaniuc, T. Cocieru);

- perfecționarea și elaborarea căilor noi de abordare a intervențiilor chirurgicale în tuberculoza osteo-articulară (E. Coșciug, E. Mârzac, Gh. Croitoru, V. Stepanov, V. Procopciuc, Gh. Rotaru);

- determinarea sarcinilor noi în profilaxia, depistarea și tratamentul tuberculozei extrapulmonare în cadrul dispensarizării centralizate (N. Elașcu, E. Mârzac, N. Guțu, M. Chiroșca, P. Cozișcurt);

- studierea dinamicii investigațiilor clinico-radiologice și funcționale întru elaborarea tacticii și principiilor de estimare a rezultatelor recuperării și expertizei vitalității în tuberculoza aparatului respirator (E. Cunițchi, D. Chiriac, O. Cebanova, S. Pogrebcova);

- perfecționarea metodei de tratament complex al tuberculozei în condiții de ambulator (V. Degteariov);

- elaborarea mediilor selective pentru cultivarea *M. tuberculosis* fără aspargină (E. Finn), metodelor de prelucrare a materialului patologic (V. Balan) și identificare a micobacteriei (E. Ezerscaia); elaborarea bazelor universale în pregătirea mediilor cu proprietăți nutritive, necesare pentru cultivarea micobacteriilor tipice și atipice (T. Popescu);

- cercetări imunologice în domeniul creșterii posibilităților de utilizare a unui șir de imunomodulatoare autohtone, pentru sporirea eficacității tratamentului tuberculozei și maladiilor pulmonare nespecifice (S. Ghinda, V. Chiroșca, E. Privalova, E. Mogoreanu);

- studierea particularităților evoluției proceselor pulmonare infiltrative pentru determinarea cauzelor dezvoltării lor și administrarea remediilor etiotope și empirice, întru asigurarea vindecării clinice (A. Moscoviciu, L. Procopișina, E. Mogoreanu, N. Munteanu);

- elaborarea metodei de estimare a intoxicației și de monitorizare a concentrației antibioticelor în sânge la pacienții cu tuberculoză și maladii pulmonare nespecifice, întru ameliorarea corecției chimioterapiei limfotrope de detoxicare intensivă (V. Djugostran, A. Niguleanu, V. Zlepca, V. Antipa);

- aplicarea strategiei DOTS în condițiile urbane s-a succedat cu elaborarea criteriilor de determinare a termenilor de tratament și posibilităților de vindecare și recuperare a pacienților cu tuberculoză pulmonară (C. Iavorschi, O. Emelianov, V. Bolotnicova, A. Brumar);

Institutul devine un for științifico-practic de coordonare a asistenței organizatorico-metodice specializate, de înaltă calificare din republică. Unele dintre primele sarcini au fost – realizarea acțiunilor de profilaxie, perfecționarea metodelor de diagnostic și tratament al tuberculozei. Aici o atenție deosebită este acordată:

- studierii situației epidemiologice a tuberculozei în condiții urbane și rurale;

- perfecționării metodelor organizatorice de examen radiofotografic al populației și dispensarizării bolnavilor;

- elaborării metodelor de vaccinare BCG, studierii imunității copiilor vaccinați și elucidării rolului vaccinării în scăderea morbidității și mortalității prin tuberculoză;

- lucrărilor de cercetare a manifestărilor clinico-radiologice a procesului specific tuberculos;

- aprecierii importanței clinice a metabolismului preparatelor tuberculostatice în organism;

- rolului rezistenței primare și secundare a MBT, în eficacitatea terapiei etiotope,

- elaborării schemelor de chimioterapie și utilizării remediilor adjuvante – glucocorticoizi și anabolici, citostatice;

- perfecționării și elaborării metodelor noi de tratament chirurgical în tuberculoza osteo-articulară și uro-genitală.

Începând cu anii <2000, s-au dezvoltat direcții noi în domeniul științei și inovării, care au condus în mod obiectiv la elaborarea și implementarea unor acțiuni adecvate întru optimizarea infrastructurii din sfera științei și inovării.

În anul 2004 a fost adoptat *Codul cu privire la știință și inovare al Republicii Moldova* (259-XV, 15 iulie, 2004). Odată cu implementarea Codului cu privire la știință și inovare în sistemul de cercetare-dezvoltare s-au produs schimbări în organizarea cercetărilor științifice și a activităților inovaționale ale organizațiilor din sfera științei și inovării, în participare la soluționarea problemelor de interes național, cunoscând o avansare și aprofundare a procesului de cercetare.

Astfel, activitatea de cercetare științifică în cadrul Institutului de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” este organizată în conformitate cu Codul cu privire la știință și inovare al Republicii Moldova nr.259 - XV din 15 iulie 2004, cu decretele Președintelui RM, Hotărârile Parlamentului și ale Guvernului, Regulamentul Institutului și alte acte normative în vigoare și se desfășoară în conformitate cu Direcția strategică III. *Biomedicina, farmaceutica, menținerea și fortificarea sănătății*, ale activității din sfera științei și inovării pentru anii 2006-2010 (HP Nr. 160 din 21.07.2005; HG Nr. 841 din 18.09.2010, Direcția startegică III. *Sănătate și biomedicină*, conform HG nr. 150 din 14.06.2013 privind aprobarea direcțiilor strategice ale activității în sfera științei și inovării pentru anii 2013–2020, luând în considerație recomandările OMS.

Rezultate științifice care au caracter inovator, competitiv și de perspectivă:

S-a elaborat și implementat algoritmul de diagnostic microbiologic al tuberculozei, care a contribuit la ameliorarea esențială a diagnosticului de laborator al TB MDR și accelerarea testării sensibilității, având impact decisiv în creșterea eficienței tratamentului TB MDR. S-au determinat anumite variabilități ale spectrului de rezistență extinsă a *M. tuberculosis* către preparatele antituberculoase. Pentru toate aceste variabilități au fost elaborate și aplicate scheme personalizate de tratament conform caracterului rezistenței și toleranței preparatelor. Au fost determinate aspectele clinico-microbiologice ale tuberculo-

zei pulmonare la cazurile pierdute din supraveghere în cadrul tratamentului antituberculos, cunoaşterea căroră îmbunătăţeşte esenţial prevenirea acestora şi contribuie la fortificarea capacităţilor de control al tuberculozei sensibile şi multidrogrezistente, cât şi la creşterea ratei de succes în tratamentul antituberculos. (D. Sain, I. Haidarlî, L. Râvneac, G. Crivenco, T. Tudos, L. Jurja, E. Cula, S. Ciobanu, I. Maruşceac, A. Maximenco).

S-a optimizat tratamentul tuberculozei multidrogrezistente prin asocierea metodelor chirurgicale la tratamentul antituberculos conservator, acesta rezultându-se cu o rată înaltă de vindecare cu complicaţii postoperatorii minime. Rezultatele obţinute au demonstrat, că tratamentul chirurgical asociat la regimurile de tratament DOTS plus, contribuie esenţial la creşterea eficienţei tratamentului tuberculozei multidrogrezistente. Persistenţa activităţii înalte a procesului inflamator tuberculos în materialul de rezecţie, care este caracterizat prin predominarea fazei progresive a procesului specific, este o indicaţie directă pentru tratamentul chirurgical al leziunilor tuberculoase. Vindecarea bolnavilor baciliferi este unul din factorii primordiali întru micşorarea morbidităţii şi ameliorării situaţiei epidemiologice. Unul din factorii ce poate acţiona asupra rezultatelor tratamentului este includerea tratamentului chirurgical în schema de tratament conform strategiei DOTSpus. (E. Tudor, Gh. Groza, I. Haidarlî, M. Talmaciov, S. Ciobanu, V. Cunuţchi, A. David).

S-au efectuat cercetări întru determinarea celor mai importanţi factorii de risc care influenţează situaţia epidemiologică a tuberculozei în teritoriile cu incidenţă înaltă şi joasă a tuberculozei din republică. Au fost studiate izvoarele de formare şi factorii de dezvoltare a contingentelor de bolnavi cu forme cronice de tuberculoza pulmonară, rezultatele obţinute contribuie la optimizarea măsurilor antituberculoase în teritorii (C. Iavorschi, O. Emelianov, V. Bolotnicov, A. Brumaru).

Au fost obţinute informaţii noi referitor la dismetabolismul şi disnucleotidoza proteică în tuberculoza pulmonară. Pentru medicaţia pacienţilor cu tuberculoză pulmonară, inclusiv TB-DR, în premieră, sunt propuse procedee curative noi bazate pe elucidarea dereglărilor componenţei aminoacidice sanguine (V. Djugostran, V. Antipa, O. Calenda, E. Velixar).

Au fost perfecţionate şi implementate metode molecular genetice (Xpert MTB/RIF, Xpert® MTB/RIF Ultra, Genotype MTBDRplus VER1.2 şi VER2.0., GenoType MTBDRsl) care depistează *M. tuberculosis* şi a mutaţiilor direct din specimene clinice microscopic pozitive şi negative care permite stabilirea rapidă a diagnosticului. În Republica Moldova au fost identificate peste 10 genotupuri de *M. tuberculosis*, inclusiv genotipul Beijing, care condiţionea-

ză dezvoltarea tuberculozei multidrogrezistente. S-a implementat un sistem nou de examen bacteriologic BACTEC MGIT 960 (pe medii lichide de cultivare), inclusiv şi metoda MODS care au urgentat diagnosticul diferenţial de rezistenţă şi a contribuit la depistarea precoce a tuberculozei MDR şi cu rezistenţă extinsă şi la administrarea tratamentului oportun. A fost elaborat un Soft computerizat de monitorizare a rezistenţei antituberculoase şi instalat în cabinetele de microscopie în teritorii din republică. A fost testat şi validat sistemul TBeXiST care determină rezistenţa *M. tuberculosis* pe medii lichide în aparatul MGIT 960 în combinaţie cu software-ul EpiCenter echipat cu modulul TBeXiST, care permite de a obţine informaţii suplimentare pentru estimarea rezultatelor discrepante de rezistenţă şi contribuie la întocmirea corectă a schemelor de tratament a pacienţilor cu tuberculozei multidrogrezistente. Astfel, ne oferă posibilitatea de a depista rapid unele cazuri cu o rezistenţă la limită cu ajustarea schemelor de tratament în dependenţă de gradul de rezistenţă şi paternul de mutaţii depistate (V. Crudu, N. Moraru, T. Popescu, E. Romancenco, N. Ciobanu, N. Ţurcan, E. Noroc, A. Codreanu).

În premieră s-a studiat reactivitatea imunologică şi rezistenţa preimună, inclusiv post-tratament cu preparate antituberculoase în asociere cu preparate imunomodulatoare, în tuberculoza pulmonară. A fost studiată în complex reactivitatea imunologică şi rezistenţa preimună la bolnavii cu tuberculoză pulmonară cu rezistenţă primară şi secundară. Rezultatele obţinute denotă că modificarea acestor indicilor variază în dependenţă de forma de rezistenţă a *M. tuberculosis* (S. Ghinda, V. Chiroşca, E. Privalova, L. Procopişin, A. Brumaru, C. Lungu-Rotaru, V. Bologa, N. Zincenco, N. Rotaru).

S-au elaborat standarde de evaluare a deficienţelor funcţionale şi a capacităţii de muncă a bolnavilor cu afecţiuni bronhoobstructive cronice (ABOC) care sunt aplicate în determinarea gradului de dizabilităţi temporare şi îndelungate, gradului de limitare a abilităţii vitale, în stabilirea procentuală a capacităţii de muncă a pacienţilor cu ABOC, care contribuie la optimizarea termenilor dizabilităţii temporare, prevenirea şi reducerea dizabilităţii îndelungate. În baza rezultatelor obţinute s-au elaborat acte normative pentru activitatea Comisiei Expertizei Medicale a Vitalităţii întru stabilirea procentuală a capacităţii de muncă a pacienţilor cu afecţiuni bronhoobstructive cronice (A. Moscovciuc, S. Pisarenco, Iu. Simioncă, C. Martîniuc, N. Munteanu, V. Scaleşchi, D. Condraţchi, T. Colun, L. Bîrdan, D. Chesov)

S-au optimizat metodele de diagnostic şi regimurile farmacoterapiei BPOC complicată cu hipertensiune pulmonară, destinate pentru aplicare în activitatea fizionpneumologului, medicului de familie şi medicului de explorări funcţionale. În premieră a fost ela-

borată clasificarea semnelor endoscopice ale bronhiilor, care reflectă particularitățile evoluției clinice ale BPOC. Pentru prima dată în Republica Moldova a fost studiată corelația între polimorfismul I (insertie)/D (deleție) al genei enzimei de conversie a angiotenzinei (ACE) cu structura și manifestările fenotipice la pacienții cu BPOC (S. Pisarenco, C. Martîniuc, V. Scaletchi, A. Moscovciuc, Iu. Simionică, D. Rusu, D. Condrățchi, T. Colun, O. Caraiani O, Z. Gîncu).

În premieră, s-a studiat cazurile secundare de tuberculoză dezvoltate în focar, inclusiv particularitățile evoluției, formei clinice, duratei dezvoltării tuberculozei, cât și a spectrului de rezistență a *M. tuberculosis*. S-a determinat că polimorfismele TLR8 rs3764880, TLR9 rs352139 și TLR2 rs3804099 pot fi considerați ca markeri prognostici în grupuri cu risc crescut de dezvoltare a TB (E. Tudor, A. Varzari, N. Perlug, E. Axenti E., A. Corloteanu A., Iu. Vladei, I. Suruceanu)

În practica medicală s-au implementat realizările științifice, inclusiv Strategia DOTS, DOTS *plus*, documente de politici, recomandări metodologice, inclusiv PNCT. Rezultatele cercetărilor științifice sunt implementate la nivelul instituțiilor medicale de profil și în activitatea autorităților publice centrale și locale și conduc la îmbunătățirea situației epidemiologice a tuberculozei și BNAR în țară.

Cercetătorii științifici colaborează cu instituții științifice de profil din țară și de peste hotare, în vederea realizării cercetărilor științifice, schimbul de experiență, editarea în comun a lucrărilor științifice, precum și cu instituții de învățământ superior, atât în efectuarea unor cercetări științifice, cât și la elaborarea materialelor didactice, editarea în comun a lucrărilor științifice și didactice.

Astfel, se realizează proiecte de cercetare științifică, se pregătesc rapoarte, se creează baze de date comune, se elaborează documente de politici, recomandări metodologice. Sunt încheiate acorduri de colaborare cu Koch-Metschnikow-Forum, Berlin, Germania care vizează controlul tuberculozei și altor boli infecțioase: epidemiologie, microbiologie medicală, imunologie, profilaxie și tratament, sănătate publică; Universitatea din California, San Diego, Universitatea din Arkansas întru studierea testelor rapide pentru determinarea rezistenței și depistarea tuberculozei cu rezistență extinsă, studierea infecției latente tuberculoase; Spitalul Clinic de Pneumologie Iași, Centre științifice din Federația Rusă, și CSI întru realizarea cercetărilor comune, schimburi de experiență, perfecționări de cadre, participări și organizări de manifestări științifice, publicații comune, schimb de rezultate ale cercetării în domeniul tuberculozei, pneumologiei, somnologiei și a altor boli pulmonare

re; Brigham and Women Hospital, din Boston, Massachusetts întru efectuarea cercetărilor științifice de studiere a particularităților molecular-genetice a *M. tuberculosis*, Centrul de Cercetări Științifice Borstel, Universitatea din Luebek, Germania, întru schimb de experiență, educație continuă în tuberculoză și alte boli pulmonare, epidemiologie, sănătate publică.

Cercetătorii științifici participă în realizarea proiectelor științifice internaționale FP7-HEALTH, HORIZON 2020; CRDF, DFG, STCU, Cooperare bilaterală ROMANIA - MOLDOVA, NIH, NIAID ș.a.

Sunt membri ai societăților științifice de profil și membri al colegiului de redacție a revistelor consacrate din țară și de peste hotare. Instituția, participă în calitate de cofondator la editarea revistei științifice clasificată Categoria B „*Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*”, ISSN 1857-0011.

Nemijlocit contribuie la optimizarea procesului de instruire prin implementarea principiilor naționale de integrare a domeniului științific cu cel didactic participând la pregătirea cadrelor științifice de înaltă calificare prin doctorat, postdoctorat. În cadrul instituției sunt instituite 2 Seminare științifice de profil: Profilul: 321. *Medicină generală*, Specialitatea: 321.07. *Ftiziopneumologie*; 321.25. *Alergologie* și Profilul: 321. *Medicină generală*; 312. *Fiziologie*, Specialitatea: 313.01. *Imunologie*; 313.02. *Microbiologie, virusologie medicală*.

Rezultatele științifice sunt diseminate în cadrul manifestărilor științifice naționale și internaționale prin participarea largă cu rapoarte la foruri internaționale și naționale, inclusiv și prin publicare.

Astfel, în perioada 2010-2018 au fost publicate, în total – 563, dintre care o monografie; articole în reviste ISI și SCOPUS, inclusiv: reviste ISI – 13 articole în reviste cu *factor de impact mai mare* 3, 8 articole - în reviste cu *factor de impact* 1,0-2,9 și 6 în reviste cu *factor de impact* 0,1-0,9; articole în reviste SCOPUS – 3; articole din alte reviste editate în străinătate – 30; articole din reviste naționale, *categoria B/C* – 94/17; articole din alte reviste naționale - 26; articole în culegeri internaționale - 35; articole în culegeri naționale – 32; Rezumate (teze) la conferințe științifice internaționale - 223; rezumate (teze) la conferințe științifice naționale – 57; lucrări metodice, compendiumuri, recomandări științifico-practice, protocoale clinice, ghiduri, documente de politici -25.

La aniversarea celor 60 de ani de activitate a IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, colectivul instituției se prezintă cu un volum impunător de activitate științifico-practică, care a influențat esențial situația epidemiologică a tuberculozei și a maladiilor pulmonare nespecifice.