

APORTUL CERCETĂRII LA REALIZAREA PROGRAMULUI NAȚIONAL DE CONTROL AL TUBERCULOZEI PE ANII 2011 – 2015

Dr. hab., prof. cercetător **Constantin IAVORSCHI**

Dr., conf. cercetător **Elena TUDOR**

Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

THE CONTRIBUTION OF SCIENTIFIC RESEARCHES IN THE IMPLEMENTATION OF THE NATIONAL PROGRAM OF CONTROL OF TUBERCULOSIS FOR 2011 – 2015

Summary. Despite the actions taken over the years in the control of tuberculosis, the disease remains a major public health problem worldwide with major socio-economic costs, manifested by increasing of the multidrug resistance phenomenon and of mortality index by this scourge, which frequency of infectious diseases gives only after HIV infection. In this aspect, it is presented the contribution of implementation of scientific researches performances in the achievement of the National Program of TB control for 2011 – 2015.

Keywords: tuberculosis, TB MDR, National Program, scientific research, treatment, abandonment, diagnostic methods, molecular-genetic method.

Rezumat. În pofida acțiunilor întreprinse de-a lungul anilor în ceea ce privește controlul tuberculozei, această maladie continuă să fie o problemă majoră de sănătate publică la nivel mondial cu costuri socio-economice înalte, manifestându-se prin creșterea fenomenului de multidrogrezistență și a indicelui mortalității prin flagelul dat, care în cadrul bolilor infecțioase după frecvență cedează doar infecției HIV. În acest aspect este prezentat aportul implementării performanțelor cercetărilor științifice la realizarea Programului Național de Control al Tuberculozei pentru perioada 2011 – 2015.

Cuvinte cheie: tuberculoză, tuberculoză multidrogrezistentă, Program Național, cercetări științifice, tratament, abandon, metode de diagnostic, metodă molecular-genetică.

Tuberculoza este o boala infecțioasă cu caracteristici sociale și demografice, precum și o problemă importantă de sănătate publică. Încă în anul 1993 Organizația Mondială a Sănătății considera că tuberculoza a creat o situație de urgență mondială.

Potrivit „Global Tuberculosis Report 2014”, indicatorii epidemiologici ai tuberculozei sunt în scădere lentă. Se estimează că prin diagnostic și tratament eficient, 37 de milioane de vieți au fost salvate în perioada 2000 – 2013 și rata mortalității prin tuberculoză s-a redus cu 45% în perioada 1990 – 2013. Cu toate acestea, rata de scădere este considerată insuficientă [6]. După estimările OMS, în anul 2013 s-au îmbolnăvit de tuberculoză 9,0 milioane de oameni și 1,5 milioane au decedat prin tuberculoză, inclusiv 360 000 de persoane contaminate și cu virusul HIV.

Răspândirea tuberculozei în lume poartă caracter neuniform. Cele mai multe cazuri de tuberculoză au fost diagnosticate în Asia de Sud-Est (29%), Regiunea Africană (27%), Regiunea Pacificului de Vest (19%). Mai puțin de 10 bolnavi la 100 000 populație s-au înregistrat în unele zone din America de Nord și de Sud, în unele țări din Europa de Vest, în Japonia, Australia și Noua Zeelandă [6].

Republica Moldova se află printre țările cu nivel ridicat de morbiditate și este inclusă în cele 18 țări prioritare referitor la controlul tuberculozei în Regiunea Europeană și în cele 27 de țări cu povară înaltă de tuberculoză multidrogrezistentă din lume. Astfel, începând cu anul 2001 și până în 2005, numărul total de cazuri noi și de recidive ale tuberculozei a crescut cu 47,4%. În ultimii ani se constată o tendință de stabilizare și chiar de o ușoară scădere față de anul 2005. În 2006, pentru prima dată de la implementarea strategiei DOTS (tratament direct observat de scurtă durată) în Republica Moldova, recomandată de Organizația Mondială a Sănătății ca fiind cea mai eficientă pentru asigurarea controlului tuberculozei, numărul de cazuri noi și recidive ale tuberculozei a intrat în faza de stabilizare, suportând o descreștere nesemnificativă (cu 15,2%) în anul 2009 față de anul 2006. Drept rezultat, incidența globală a tuberculozei a demonstrat o tendință de descreștere de la 133,9 de cazuri înregistrate la 100 000 de locuitori în anul 2005, până la 109,2 la 100 000 în anul 2013 [24, 14].

OMS remarcă, pentru prima dată în ultimii 20 de ani, o scădere a numărului deceselor prin tuberculoză în unele regiuni ale lumii. În anul 2012 s-au

înregistrat 1,3 mil. de cazuri de decese (inclusiv 320 000 de decese în rândul persoanelor cu HIV infecție) față de 1,4 mil. în anul 2011. Rata mortalității prin tuberculoză a scăzut din 1990 cu 45% [6]. În Republica Moldova mortalitatea prin tuberculoză în anul 2013 a constituit 11 la 100 000 populație și s-a redus cu 23% față de anul 2012 [14].

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

Numărul total de cazuri de tuberculoză este în scădere începând cu 2006, iar al cazurilor noi – din anul 2002. Concomitent, cazurile de TB-MDR sunt în creștere și rezistența este tot mai extinsă. La scară mondială, în anul 2013 se atestă că 3,5% din cazurile noi de TB și 20,5% din cele anterior tratate pentru TB, sunt cu TB-MDR. În medie, 9,0% din pacienții cu TB-MDR estimat suferă de tuberculoză rezistentă extensivă (TB-XDR) [6, 17, 32].

Cele mai înalte nivele de TB-MDR s-au înregistrat în Europa de Est și Asia Centrală, însă în unele țări s-au înregistrat mai mult de 20% de cazurile noi de TB și mai mult de 50% de cei care anterior au urmat tratament pentru TB. În Republica Moldova prevalența TB-MDR la cazurile noi de tuberculoză înregistrate în 2012 este de 23,7% [6, 14].

În conformitate cu Obiectivele de Dezvoltare ale Mileniului și obiectivele Parteneriatului „Stop TB”, planul global de stopare a tuberculozei își propune către 2015: a salva 14 milioane de vieți; a reduce prevalența și rata mortalității cu 50% față de anul 1990 la scară mondială; către 2050 – a elimina tuberculoza ca problemă socială; a reduce incidența globală a tuberculozei până la un caz la 100 000 populație/an [23].

Directivile orientate spre reducerea poverii prin tuberculoză în Republica Moldova sunt stabilite în cadrul Programului Național de Control al Tuberculozei (PNCT) pentru anii 2011 – 2015 (Hotărârea de Guvern nr.1171 din 21 decembrie 2010), elaborat în concordanță cu Strategia națională de dezvoltare (2008 – 2011), precum și a Politicii Naționale de Sănătate, Strategiei de dezvoltare a sistemului de sănătate (2008 – 2017), Strategiei Organizației Mondiale a Sănătății „Stop TB”, Planului Global de control al tuberculozei (2006 – 2015), având drept scop ameliorarea sănătății populației prin reducerea poverii tuberculozei, în conformitate cu Obiectivele de Dezvoltare ale Mileniului și obiectivele Parteneriatului „Stop TB”, cu prevederile Legii nr.153 din 04.07.2008 cu privire la controlul și profilaxia tuberculozei și alte documente naționale și internaționale în domeniu [18, 23].

Programul Național de Control al Tuberculozei pentru anii 2011 – 2015 este un document de planificare, pe termen mediu, a politicilor trasate spre obținerea unui declin constant al răspândirii tuberculozei în Republica Moldova. Prevederile Programului au stabilit obiectivele pe termen mediu ce necesită a fi îndeplinite în vederea implementării politicii de stat în domeniul controlului tuberculozei pentru anii 2011– 2015.

Scopul Programului este reducerea poverii tuberculozei în Republica Moldova în conformitate cu Obiectivele de Dezvoltare ale Mileniului și obiectivele Parteneriatului „Stop TB”.

Cercetările științifice realizate în perioada 2011 – 2014 au fost centrate pe Programul Național de Control al Tuberculozei pentru anii 2011 – 2015, direcțiile principale în domeniul tuberculozei fiind epidemiologia, profilaxia, diagnosticul, tratamentul și recuperarea medico-socială a bolnavilor de tuberculoză.

În urma efectuării cercetărilor științifice a fost determinată definiția cazului de tuberculoză depistat tardiv. Au fost evidențiați factorii dominanți care prezintă dificultăți în depistarea tuberculozei pulmonare, identitatea de gen și socială, comorbiditatea, cunoștințele insuficiente ale populației despre tuberculoză. De asemenea, s-a demonstrat că depistarea tardivă a tuberculozei este condiționată de adresarea întârziată a pacientului pentru asistență medicală, cât și de deficiențele organizatorice. Solicitarea tardivă a asistenței medicale crește probabilitatea depistării formelor clinice de tuberculoză avansată – fibrocavitară și pneumonia cazeoasă [9, 2, 3, 29].

Utilizarea incorectă a screeningului pentru tuberculoză, cât și a metodelor monitoringului diagnosticului și tratamentului tuberculozei diminuează considerabil eficacitatea activităților antituberculoase [1, 12, 17, 25].

Evidențierea factorilor de risc sporit de dezvoltare a tuberculozei și implementarea metodelor de depistare precoce a tuberculozei contribuie la micșorarea numărului contingentelor grupelor de risc, la ridicarea eficacității depistării tuberculozei și micșorarea cheltuielilor economice. Rezultatele obținute sunt puse la baza actualizării protocoalelor clinice naționale, programelor și strategiilor în perfecționarea controlului tuberculozei [3, 17, 18, 10, 24].

În prezent, fenomenul rezistenței medicamentoase a micobacteriei reprezintă o problemă crucială în cadrul programelor de control al acestei maladii infecțioase pentru majoritatea țărilor cu morbiditate înaltă a bolii. În acest context, OMS consideră în continuare fenomenul în cauză de o importanță primordială globală, iar cercetările efectuate în direcția dată – de prioritate majoră [26].

În contextul celor menționate și al stipulațiilor PNCT, pentru asigurarea unui diagnostic calitativ, au fost efectuate cercetări științifice în vederea perfecționării metodelor rapide de depistare și studierii fenomenului rezistenței antituberculoase prin reducerea termenilor de testare a rezistenței. Drept rezultat, a fost perfecționată metoda molecular genetică Genotype MTBDRplus ver 2.0 pentru stabilirea rapidă a diagnosticului prin depistarea *M.tuberculosis* și a mutațiilor din specimene clinice microscopic pozitive și negative, care de asemenea determină rezistența la izoniazidă și rifampicină direct din aceste specimene clinice [22].

Au fost perfecționate și metodele microbiologice clasice de izolare a *M. tuberculosis* pe medii nutritive lichide (MODS). Testul este bazat pe detectarea *M. tuberculosis* într-un mediu lichid uniformizat cu evaluarea concomitentă a sensibilității medicamentoase [27].

Implementarea metodei MODS a redus timpul de detecție și testare a sensibilității de la 2-3 luni la 7-12 zile și facilitează utilizarea mai multor concentrații de preparate antituberculoase în testarea sensibilității. Metoda MODS permite obținerea unor rezultate mai relevante și corijarea promptă a schemelor de tratament, fapt care ameliorează calitatea tratamentului tuberculozei multirezistente, iar metoda Genotype MTBDRplus ver. 2.0 menționată a contribuit la reducerea perioadei de obținere a sensibilității bazată pe reacția de polimerizare în lanț [8, 22, 5].

Au fost elaborate și implementate algoritmul pentru diagnosticul TB sensibile și TB drogrezistentă, precum și algoritmul pentru monitorizarea microbiologică a bolnavilor de tuberculoză sensibilă și cu TB drogrezistentă, supravegherea eficacității tratamentului și evaluarea rezultatelor tratamentului specific. Recomandările practice elaborate au fost incluse în Protocoalele clinice naționale „Tuberculoza la adult” și „Tuberculoza la copil” [16, 4].

Eficacitatea înaltă a tratamentului tuberculozei este unul din cei mai importanți factori în micșorarea rezervorului de infecție și ameliorarea situației epidemiologice. Creșterea morbidității prin tuberculoză a populației este însoțită în permanență de sporirea numărului de baciliferi. În legătură cu aceasta, eficientizarea tratamentului acestui contingent de bolnavi poartă o semnificație majoră. Prezența cavităților de distrucție la bolnavi este însoțită, ca regulă, de eliminare de bacili.

În acest context, se constituie într-un succes optimizarea tratamentului tuberculozei multidrogrezistente prin aplicarea metodelor chirurgicale. Rezultatele studiului științific a demonstrat că tratamentul chirurgical, combinat cu regimurile de tratament

DOTS plus, contribuie esențial la creșterea ratei vindecării tuberculozei multidrogrezistente. Au fost determinate indicațiile pentru intervențiile chirurgicale la bolnavii cu tuberculoză multidrogrezistentă [30].

Astfel, unul din factorii principali care influențează benefic rezultatele tratamentului antituberculos este includerea oportună a tratamentului chirurgical în schema de tratament conform strategiei DOTS plus. Tabloul morfologic al materialului de rezecție este caracterizat de persistența activității înalte a procesului inflamator tuberculos cu predominarea componentului exsudativ-necrotic al procesului inflamator în 54,5% de cazuri [13].

În tratamentul bolnavilor de tuberculoză o importanță deosebită îi revine argumentării științifice a tehnologiilor curative noi, bazate pe evaluarea componenței aminoacidice în sânge și suplimentarea medicațiilor DOTS sau DOTS plus cu administrarea tratamentului limfologic și de reabilitare endoecologică. Au fost descrise dereglări pronunțate ale homeostaziei în tuberculoza pulmonară: dismetabolism în formă de deficit sau exces de acizi aminici, hiperamoniemie, care depășește norma de circa trei ori, fiind veridic semnificativ mai pronunțată în cazurile de tuberculoză sensibilă, caz nou și alte dereglări endoecologice importante [15].

Cercetările efectuate au demonstrat posibilitatea sporirii eficienței tratamentului tuberculozei prin aplicarea chimioterapiei endolinfatic regionale, reglarea drenului limfatic și alte metode de reabilitare endoecologică. Procedeele curative elaborate, bazate pe studierea dereglărilor componenței aminoacidice sanguine, nu provoacă complicații, diseminări sau acutizări ale procesului specific, totodată, micșorează frecvența reacțiilor adverse la medicamentele antituberculoase cu sporirea eficacității curative și obținerea unui efect detoxifiant pronunțat [31, 15, 4].

Rata succesului tratamentului tuberculozei este influențată și de co-morbidități, în special Toxocaroză. În urma studierii influenței coinvasiei tuberculoza pulmonară și *Toxocara canis* asupra evoluției reactivității imunologice și rezistenței preimune, s-a determinat că asocierea acestor două patologii infecțioase, în patogenia cărora este componentul alergic, determină perturbări semnificative ale reactivității imunologice și rezistenței preimune. Posttratament, indicatorii imunologici s-au reabilitat mai semnificativ în tuberculoza pulmonară asociată cu toxocaroză, tratată cu preparate antituberculoase în asociere cu preparate imunomodulatoare (BioR, Silimarin, Polioxidoniu) [28, 20].

Una din cauzele esențiale ale ineficienței tratamentului bolnavului de tuberculoză, în prezent, este abandonarea tratamentului. În urma studierii

aspectelor cauzale și de management ale abandonului tratamentului antituberculos s-au identificat particularitățile în tabloul clinic și în evoluția tuberculozei la pacienții cu abandon în tratament și identificați factorii de risc înalt de non-aderență la tratament. S-a stabilit că factorii legați de gen, eliminare de micobacterie, chimiorezistență, retratament post-eșec, tuberculoza extinsă, durata bolii, condiții socio-economice, unele caracteristici ale serviciilor de sănătate contribuie la abandonarea tratamentului antituberculos [21, 7].

Rezultatele emergente din cercetare privind factorii prognostici asociați cu posibila incompliance la tratamente se utilizează în identificarea și prevenirea cazurilor de abandon al tratamentului. Cunoașterea factorilor de risc de abandon va îmbunătăți esențial prevenirea acestuia și va contribui la fortificarea capacităților de control al tuberculozei sensibile și multidrog rezistente, cât și la creșterea ratei de succes în tratamentul antituberculos [19].

În perioada de implementare a rezultatelor obținute, rata de abandon printre cazurile noi pulmonare microscopic pozitive s-a micșorat cu 3,8% față de anul 2010. Rata de succes printre cazurile noi pulmonare microscopic pozitive a crescut cu 3% față de anul 2010. Rata de succes printre cazurile MDR a crescut cu 5,8% față de anul 2008.

BIBLIOGRAFIE

1. Bolotnicova V., Iavorschi C., Emelianov O., Brumar A., Axentii E. Posibilitățile moderne și particularitățile de organizare a depistării și diagnosticării tuberculozei organelor respiratorii în R. Moldova și peste hotare. În: Sănătate publică, economie și management în medicină. Chișinău, 2013, 2 (47), p. 10-16.
2. Ciobanu S., Gincu Z. Risk factors for antituberculosis treatment non-adherence. Congresul Societății Române de Pneumologie, Sibiu, 2014, p. 59.
3. Crudu V., Stratan E., Romancenco E., Moraru N., Țurcan N., Allerheiligen V., Hillemann A. First Evaluation of an Improved Assay for Molecular Genetic Detection of Tuberculosis as Well as Rifampin and Isoniazid Resistances. În: *Journal of Clinical Microbiology*. 2012, v. 50, nr. 4, 1264-1269.
4. Crudu V., Stratan E., Romancenco E., Moraru N., Țurcan N., Allerheiligen V., Goliscea O. New tools for rapid diagnosis of MDR TB. În: *Societatea Română de Pneumologie. Conferința Secțiunii de Tuberculoză*, ed.1. Timișoara. 27-29.09.2012, 29.
5. Crudu V., Stratan E., Romancenco E., Moraru N., Țurcan N., Allerheiligen V., Hillemann A. Versiunea nouă a metodei molecular genetice pentru detecția tuberculozei, precum și a rezistenței la rifampicină și izoniazidă (Line Probe Assay Genotype MTBDRPLUS ver2.0).

În baza cercetării focarului de tuberculoză, în perioada realizării PNCT pentru anii 2011 – 2015, s-au evidențiat anumite particularități ale cazurilor secundare de tuberculoză. Drept rezultat s-a perfecționat Sistemul Informațional de Monitorizare și Evaluare a Tuberculozei, care va contribui la eficientizarea managementului focarului de tuberculoză, astfel ameliorând situația epidemiologică a tuberculozei în republică.

În concluzie menționăm că în perioada realizării PNCT pentru anii 2011 – 2015 s-a obținut o stabilizare a situației epidemiologice a tuberculozei în republică. Pentru ameliorarea situației epidemiologice este necesar de a continua efectuarea cercetărilor științifice în vederea optimizării diagnosticului rapid al cazurilor de tuberculoză rezistentă prin perfecționarea metodelor de testare a sensibilității, a determina particularitățile de diagnostic și management în tuberculoza cu rezistență extinsă, a studia complex situația epidemiologică în teritoriile cu nivel diferit al incidenței tuberculozei, a perfecționa și ajusta la condițiile epidemiologice actuale regimuri noi de tratament al tuberculozei rezistente, a studia particularitățile imune ale bolnavilor de tuberculoză pulmonară cu rezistență primară și secundară și a studia factorii medico-sociali, microbiologici și imunogenetici implicați în dezvoltarea tuberculozei.

În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2012, 4(36), p. 40-44.

6. *Global Tuberculosis Report 2014*, OMS. 118 p. http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr14_main_text.pdf

7. Djugostran V., Antipa V., Levcenco I., Garaeva S., Redcozubova G., Postolati G. Caracteristica componentei acizilor aminici în lichide biologice la pacienții cu pleurezie exudativă tuberculoasă. În: *Anale Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*, Chișinău, 2013, (2), p. 399-403.

8. Ghinda S., Plăcintă Gh., Smeșnoi V., Privalov E., Brumar A., Rotaru N. Caracteristica tipului Th-1 și Th-2 al răspunsului imun la bolnavii cu tuberculoză asociată cu toxocaroză. În: *Anale Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*, Chișinău, 2013, (3), p. 395-398.

9. Ghinda S., Plăcintă Gh., Smeșnoi V., Privalov E., Brumar A., Rotaru N. Particularitățile reactivității preimune la bolnavii cu patologia aparatului respirator asociată cu toxocaroză. În: *Anale Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*, Chișinău, 2013, (3), p. 759-763.

10. Haidarli I., Tudor E., Groza Gh., Ciobanu S., Tolmăcirov M., Cunițchi V., Cazac O., David A., Varzari A. Particularități morfologice ale leziunilor pulmonare în

tuberculoza multidrogrezistentă. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2012, 4(36), p. 58-62.

11. Iavorschi C., Emelianov O., Bolotnicova V., Brumar A., Molodojan A., Ciubotaru V. Problemele actuale în fiziologie: tuberculoza pulmonară tardiv depistată (cazuri noi) cu evoluție nefovarabilă. În: Anale Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 2013,(3), p. 362-366.

12. Iavorschi C., Emelianov O., Bolotnicova V., Brumar A., Chiriac N. Depistarea tardivă a tuberculozei pulmonare la etapă actuală. În: Curier medical, 2012, 3 (327), p. 221-222.

13. Jenkins H.E., Crudu V., Soltan V., Ciobanu A., Domete L., Cohen T. High risk and rapid appearance of multidrug resistance during tuberculosis treatment in Moldova. *Eur Respir J.*, 2014, p. 1385-1390.

14. Lange C., Abubakar I., Alffenaar J.-W.C., Bothamley G., Caminero J. A., Chang K.-C.H., Codecasa L., Correia A., Crudu V., Davies P., Dedicoat M., Drobniewski F., Duarte R., Ehlers C. et al. Management of patients with multidrugresistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2014 Jul; 44(1):23-63.

15. Programul național de control al tuberculozei pentru anii 2011-2015. HG nr. 1171 din 21.12.2010. Monitorul Oficial nr.259-263/1316 din 31.12.2010

16. Protocol Clinic Național Tuberculoza la Adult. Chișinău, 2015, 69 p. (reactualizat 2015).

17. Protocol Clinic Național Tuberculoza la Copil. Chișinău, 2015, 91 p. (reactualizat 2015).

18. Rodwell T.C., Valafar F., Douglas J., Qian L., Garfein R.S., Chawla A., Torres J., Zadorozhny V., Soo Kim M., Hoshide M., Catanzaro D., Jackson L., Lin G., Desmond E., Rodrigues C., Eisenach K., Victor T.C., Ismail N., Crudu V., Gle M.T., Catanzaro A. Predicting Extensively Drug-resistant Tuberculosis (XDR-TB) Phenotypes with Genetic Mutations. *Journal of Clinical Microbiology*, 2014, 52(3):781-9.

19. Sain D., Haidarli I., Palihovici C., Crivenco G., Râvneac L., Moraru N., Țâmbalari T., Nepoliuc L. Probleme de management al controlului tuberculozei în Republica Moldova. *Curier medical*. Chișinău, 2012, 3(327), 295-8.

20. Sain D., Haidarli I., Ciobanu S., Dinesiu I., Râvneac L., Crivenco G. Caracteristicile psihologice ale pacienților cu abandon al tratamentului antituberculos. *Anale Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 2013, (3), p. 374-377.*

21. Sistemul Informațional de Monitorizare și Evaluarea Tuberculozei. <http://db.monitoring.mednet.md/>

22. Trollip A.P., Moore D., Coronel J., Caviedes L., Klages S., Victor T., Romancenco E., Crudu V., AJbani K., Vineet V.P., Rodrigues C., Jackson R.L., Eisenach K., Garfein R.S., Rodwell T.C., Desmond E., Groessl E.J., Ganiats T.G., Catanzaro A. Second-line drug susceptibility breakpoints for *Mycobacterium tuberculosis* using the MODS assay. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014, Feb,18(2):227-32.

23. The Stop TB Partnership. <http://www.stoptb.org>

24. WHO. Joint tuberculosis control programme review mission to the Republic of Moldova. 2012, 46 p. <http://apps.who.int/iris/handle/10665/108605?locale=ru#sthash.6WDkVb8O.dpuf>

25. Болотникова В.А., Яворский К.М., Емельянов О.С., Брумару А.Г., Наливайко Н.Н., Бурдух Е.В. Современный взгляд на проблему позднего выявления туберкулеза легких и возможные пути её решения. *Туберкулез и социально значимые заболевания*, 2014, № 1-2, с. 78-79.

26. Гинда С., Гуила А., Брумару А., Киروشка В., Ротару Н. Функциональное состояние и сенсibilизация лимфоцитов Е у больных туберкулезом в сочетании с токсокарозом. Сборник трудов XXIV Национального Конгресса по болезням органов дыхания, Москва, 2014, с. 17-18.

27. Джугостран В., Антипа В., Гараева С., Редкозубова Г., Постолати Г., Календа О., Гуцу М. Особенности спектра свободных аминокислот крови при туберкулезе легких и возможность его коррекции. În: Проблемы современной терапии туберкулеза. Сб. тезисов докладов XI международной конференции, Новосибирский НИИ туберкулеза СО РАМН РФ 8-10.10, 2014, с. 99-102.

28. Джугостран В., Антипа В., Гараева С., Редкозубова Г., Постолати Г., Календа О., Гуцу М. Коррекция белкового метаболизма при туберкулезе препаратом Аминол. În: Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни, Збірник наукових праць, Львов, ДУ «Львівський НДІ епідеміології та гігієни МОЗ України, Випуск 11, 2014, с. 244-245.

29. Джугостран В.Я., Злепка В., Антипа В. и др. Методы общеклинической лимфологии во фтизиатрии. În: Левин Ю.М. Патогенетическая терапия. Устранение архаизмов. Новые принципы и методы, Москва, 2014, p. 262-263.

30. Тудор Е.М., Хайдарлы И.Н., Гроза Г. Н., Чьобану С. И., Куницки В. Е., Толмачов М. Оптимизация лечения множественно-лекарственно-устойчивого туберкулеза применением хирургических методов. VIII Congress of Euro-Asiatic Respiratory Society. Abstracts / Respiratory Medicine. Bishkek, Kyrgyzstan, 7-11 November 2013,108-109.

31. Яворский К.М., Болотникова В.А., Емельянов О.С., Брумару А.Г., Александрю С.М. О значении медико-социального статуса и комплаентности пациентов в позднем выявлении туберкулеза легких, его течения и исходах. Актуальные проблемы туберкулеза. Материалы III Международной научно-практической и учебно-методической конференции с международным участием, Тверь, 2014, с.146-147.

32. Яворский К.М., Емельянов О.С., Болотникова В.В., Брумару А.Г. Смертность больных с поздно и своевременно выявленным туберкулезом. VIII Congress of Euro-Asiatic Respiratory Society. Abstracts / Respiratory Medicine. Bishkek, Kyrgyzstan, 2013,110.