

DIVERSITATEA GENOTIPICĂ A *M. TUBERCULOSIS* ȘI CARACTERISTICILE CLINICE ÎN TUBERCULOZĂ PULMONARĂ MULTIDROG REZISTENTĂ

Dumitru Chesov^{1,2}, Elena Chesov¹, Valeriu Crudu³, Victor Botnaru¹, Mathias Merker², Christoph Lange²

¹Disciplina de pneumologie și alergologie, USMF „Nicolae Testemițanu”,

²Centrul de cercetări din Borstel, Germania,

³Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, Moldova.

Introducere. Incidența tuberculozei multidrog rezistente (MDR-TB) rămâne foarte ridicată în țările din Europa de Est. Într-un număr limitat de publicații au fost descrise mai multe asocieri între anumite linii de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) și unele caracteristici clinice ale tuberculozei. **Scopul lucrării.** În studiul de față ne-am propus să descriem caracteristicile clinice ale tuberculozei pulmonare multidrog rezistente în dependență de liniile genotipice ale tulpinilor de MTB din Republica Moldova. **Material și metode.** A fost efectuată o analiză a datelor de secvențiere a întregului genom (WGS) a tulpinilor de MTB MDR preluate din biobanca Laboratorului Național de Referință în Mico-bacteriologie din Republica Moldova, izolate de la pacienți adulți cu tuberculoză pulmonară MDR-TB în perioada 2013-2018. Un număr similar de tulpini de MTB au fost selectate aleatoriu pentru fiecare an al perioadei de studiu. Datele clinice disponibile au fost, de asemenea, colectate și analizate. **Rezultate.** După excluderea tulpinilor mixte și a tulpinilor non-MDR (în conformitate cu rezultatele WGS), în studiu au fost incluse 288 de tulpini de MTB secvențiate. Reconstrucția filogenetică a identificat două clustere mari care au cuprins linia 2 (L2) - 43% și linia 4 (L4) - 57%, într-o proporție stabilă pe parcursul perioadei de studiu. Frecvența leziunilor cavitare pulmonare (59% vs 46,2%, $p = 0,04$) și rata de eșec al tratamentului (12,9% vs 3,9%, $p = 0,01$) au fost mai mari la pacienții cu tulpini L2 decât la cei cu tulpini L4. Unele diferențe în ceea ce privește rezistența adițională la medicamentele antituberculoase de linia a doua au fost observate între liniile genetice de MTB. **Concluzii.** Tulpinile MDR-TB din Republica Moldova cuprind două linii de MTB care diferă în ceea ce privește caracteristicile clinice ale bolii pulmonare asociate. **Cuvinte-cheie:** TB, linie genotipică, tulpină, rezultat al tratamentului.

GENOTYPIC DIVERSITY OF *M. TUBERCULOSIS* AND CLINICAL FEATURES IN PULMONARY MULTIDROG RESISTANT TUBERCULOSIS

Dumitru Chesov^{1,2}, Elena Chesov¹, Valeriu Crudu³, Victor Botnaru¹, Mathias Merker², Christoph Lange²

¹Pneumology and Allergology Discipline, Nicolae Testemițanu University,

²Research Center Borstel, Germany,

³Chiril Draganiuc Institute of Phthisiopneumology.

Background. The incidence of multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) remains critically high in Eastern European countries. Several associations between specific *M. tuberculosis* lineages and some clinical features of tuberculosis have been described in a limited number of publications. **Objective of the study.** In the present study, we aim to describe clinical features of pulmonary multidrug resistant tuberculosis associated with genotypic lineages of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) strains from the Republic of Moldova. **Material and methods.** We conducted analysis of the whole genome sequencing (WGS) data of the MDR MTB strains retrieved from the biobank of the National Reference Laboratory for Mycobacteriology in the Republic of Moldova isolated from adult pulmonary MDR-TB patients during 2013-2018. A similar number of MTB isolated were randomly retrieved for each year of the study period. Available clinical data were also collected and analyzed. **Results.** After exclusion of mixed and non-MDR strains (according to the WGS results), 288 sequenced MTB isolates were included into the study. Phylogenetic reconstruction identified two large clades, which comprised Lineage 2 (L2) - 43% and Lineage 4 (L4) - 57%, in a proportion stable over the study period. Frequency of pulmonary cavitory lesions (59% vs 46.2%, $p = 0.04$) and treatment failure (12.9% vs 3.9%, $p = 0.01$) were higher in patients with L2 than in those with L4 strains. Some particularities in the pattern of additional resistance to second line TB drugs were observed among lineages. **Conclusion.** MDR-TB strains from the Republic of Moldova comprise two MTB lineages which differ in their clinical features of the associated lung disease. **Keywords:** TB, lineage, strain, treatment outcome