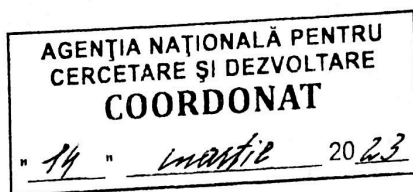


APROBAT

Agenția Națională pentru Cercetare și Dezvoltare

\_\_\_\_\_ 2023

L.Ș



## RAPORT ȘTIINȚIFIC

pentru anul 2022

privind executarea proiectului de cercetări științifice  
Program de postdoctorat (2021-2022)

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

Proiectul **Optimizarea diagnosticului și eficientizarea tratamentului tuberculozei**  
**21.00208.8007.01/PDII**

Prioritatea Strategică Sănătate

Termen de executare: 31 decembrie 2022

Directorul/Rectorul organizației

Ceban Emil

Consiliul Științific/Senat

Groppa Stan

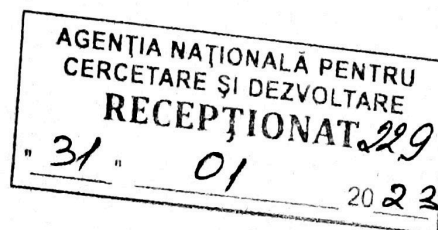
Conducătorul proiectului (postdoctorand)

Chesov Dumitru



L.Ș.

Chișinău 2023



## 1. Scopul și obiectivele propuse spre realizare în cadrul proiectului în anul 2022

### Scopul

Evaluarea intervențiilor clinice și de laborator cu potențial de optimizare a diagnosticului și eficientizare a tratamentului bolnavilor de tuberculoză.

### Obiectivele

1. Determinarea impactului implementării tehnicii GeneXpert MTB/Rif asupra diagnosticului bolnavilor TB MDR în RM.
2. Evaluarea acurateții diagnostice a citirii robotizate a frotiurilor de microscopie fluorescente în diagnosticul TBP.
3. Aprecierea eficacității determinării răspunsului celular periferic prin INF- $\gamma$  și IL-2 specifice în diferențierea statutului infecției prin *M. tuberculosis*.
4. Determinarea rolului evaluării specimenelor bronhoscopice în diagnosticul TBP la pacienții cu rezultatele microscopice negative în sputa liber expectorată.
5. Aprecierea eficacității includerii bedachilinei în schemele de tratament TB MDR.
6. Evaluarea raționalității includerii izoniazidei în doze mari în schemele terapeutice utilizate la bolnavii cu TB MDR.
7. Aprecierea impactului funcției respiratorii asupra rezultatelor tratamentului la bolnavii cu TBP.
8. Evaluarea opțiunilor de apreciere a rezultatelor tratamentului bolnavilor TB.

## 2. Etapele în anul 2022

1. Publicarea și diseminarea rezultatelor obținute
2. Susținerea tezei de doctor habilitat

## 3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor

1. Scrierea monografiei Tuberculoza
2. Editarea monografiei Tuberculoza
3. Scrierea tezei de doctor habilitat aferente proiectului postdoctoral

## 4. Acțiunile realizate pentru atingerea scopului și obiectivelor

1. A fost scris manuscrisul monografiei cu titlul final "Tuberculoza diagnostic și tratament în era multidrog rezistenței". Volumul monografiei constituie 6 coli de autor, include 22 figuri și 24 tabele.
2. A fost editată monografia "Tuberculoza diagnostic și tratament în era multidrog rezistenței", tipografia Print Caro Chișinău.
3. A fost scris manuscrisul tezei de doctor habilitat

## 5. Rezultatele obținute

- ❖ Manuscrisul tezei este realizat în volum de 90%

## 6. Publicațiile la tema tezei de DH

## Monografii

CHESOV, D. Tuberculoza diagnostic și tratament în era multidrog rezistenței, Prin Caro Chișinău 2022, 224p.

## Articole în reviste științifice internaționale

1. CHESOV, D.; HEYCKENDORF, J.; ALEXANDRU, S.; DONICA, A.; CHESOV, E.; REIMANN, M.; CRUDU, V.; BOTNARU, V.; LANGE, C. Impact of bedaquiline on treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis in a high-burden country. *European Respiratory Journal*, 2021, 57(6), ISSN 0903-1936
2. CHESOV, D.; BUTOV, D.; REIMANN, M.; HEYCKENDORF, J.; MYASOEDOV, V.; BUTOV, T.; AKYMENKO, O.; LANGE, C. Impact of lung function on treatment outcome in patients with TB, *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2021, 25(4) 277-284, ISSN 1027-3719
3. GÜNTHER, G.; HEYCKENDORF, J.; ZELLWEGER, J. P.; REIMANN, M.; CLAASSENS, M.; CHESOV, D.; VAN LETH, F. Defining Outcomes of Tuberculosis Treatment: From the Past to the Future. *Respiration*. 2021, 1-10, ISSN 14230356
4. CHESOV, E.; CHESOV, D.; MAURER, F.; ANDRES, S.; UTPATEL, C.; BARILAR, I.; DONICA, A.; REIMANN, M.; NIEMANN, S.; LANGE, C.; Emergence of bedaquiline-resistance in a high-burden country of tuberculosis. *European Respiratory Journal*. DOI: 10.1183/13993003.00621-2021, 2021, ISSN 0903-1936
5. MIGLIORI, GB; MARX, FM; AMBROSINO, NICOLINO; ZAMPOGNA, E; SCHAAF, HS; VAN DER ZALM, MM; ALLWOOD, B; BYRNE, AL; MORTIMER, K; WALLIS, RS. "Clinical standards for the assessment, management and rehabilitation of post-TB lung disease", *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2021, 25(10) 797-813, ISSN 1027-3719

## Articole în reviste științifice naționale

6. BERNAZ, O.; CHESOV, D.; SCUTARU, D.; NEPOLIUC, L.; HAIDARLÎ, I.; BOTNARU, V. Dificultăți în diagnosticarea atingerilor pulmonare la bolnavii imunocompromiși din infecția HIV. *Buletinul academiei de știință științe a Moldovei Științe medicale*. 69,1,223-229,2021, ISSN 1857-0011
7. CHESOV, E.; CIOBANU, N.; CHESOV, D.; LANGE C.; HEYCKENDORF, J; MERKER, M.; CRUDU, V. Linezolid resistance of Mycobacterium tuberculosis – associated mutations and risk factors: cross-sectional retrospective analytical study *Moldovan Journal of Health Sciences*. Chișinău, vol. 26, nr. 1, 2021, 7-16. ISSN 2345-1467.

## Editoriale

8. CHESOV, D.; MAKHANDA, G.; FURIN, J.; Tackling the many layers of stigma is essential for the "End TB Strategy". *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2021, 25(9),683-684, ISSN 1027-3719
9. LANGE, C.; CHESOV, D.; KONSTANTYNOVSKA, O.; MANDALAKAS, A.M.; UDWADIA, Z.; Sorry for the delay, *Clinical Microbiology and Infection*. 2021 Jul;27(7):941-943, ISSN 1470-9465

## 7. Protecția rezultatelor obținute în formă de obiecte de proprietate intelectuală

NA

## 8. Diseminarea rezultatelor proiectului

### Prezentări orale

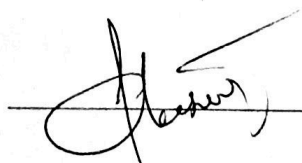
1. CHESOV, D. Clinical Tuberculosis Management of MDR-TB European advanced course on clinical tuberculosis, Borstel, Germania 9-10 iunie 2021.
2. CHESOV, D. Provocări pentru managementul tuberculozei în pandemia de COVID-19, Pneumologia românească de o parte și alta a Prutului, București, Romania, 7 octombrie 2021.
3. CHESOV, D. Funcția pulmonară la bolnavii de tuberculoză – determinant al succesului terapeutic, INSPIR Iași, Romania, 8-11 iunie 2021.
4. CHESOV, D. Bolnavul TB în contextual pandemiei COVID-19, Interferențe în pneumologie Patologia post-COVID, Iași, Romania, 16-17 septembrie 2021.
5. CHESOV, D. Evolution of preventive therapies, RoGer / SCREENING TB symposium, 29 septembrie - 01 octombrie 2022, București, România
6. CHESOV, D. Impact of migration on tuberculosis in the Europe. Priorities for operational research in the Republic of Moldova."Health and Migration in Europe" October 31st, 2022 Chisinau Moldova
7. CHESOV, D. Tuberculosis Year in review: TBNET ACADEMY 2022, Tbilisi Georgia 15-18 mai 2022

## 9. Concluzii în limba română și engleză

1. Implementarea la nivel național a testului Xpert MTB/Rif a permis reducerea semnificativă întârzierii terapeutice și a mortalității precoce la bolnavii cu TB MDR.
2. Citirea robotizată a frotiurilor microscopice în colorație fluorescentă oferă o acuratețe diagnostică similară cu cea la citirea manuală în identificarea *M. tuberculosis* și poate reduce volumul de lucru în laboratoare cu un flux mare specimene analizate.
3. Diferențierea dintre pacienții cu TB activă, ITBL, și cea vindecată poate fi efectuată în baza paternului celular IL2<sup>+</sup>INFγ<sup>+</sup>, deși aplicarea acestui biomarker în practica clinică ar putea fi problematică.
4. Evaluarea specimenelor bronhoscopice prin teste molecular genetice permite confirmarea microbiologică rapidă, adițional, a 24% dintre bolnavii TB cu rezultate microbiologice negativă în sputa liber expectorată.
5. Includerea bedachilinei în schemele de tratament al bolnavilor MDR în condițiile oferirii programatice a tratamentului bolnavilor cu TB MDR permite atingerea vindicarea unui număr semnificativ de bolnavi inclusiv printre cei cu eșecuri terapeutice precedente și rezistență extinsă la medicamentele antituberculoase.
6. Includerea empirică a izoniazidei în doze mare în tratamentul bolnavilor cu TB MDR este nerațională din perspectiva predominării (98%) în Republica Moldova a mutațiilor în gena rpoB, asociate cu un grad înalt de rezistență față de H.
7. Disfuncția pulmonară de tip obstructiv apreciată la inițierea tratamentului antituberculos reprezintă un factor de risc major pentru rezultatul nefavorabil al tratamentului antituberculos.

8. Monitorizarea evoluției bolnavului care a finalizat tratamentul antituberculos pentru o perioadă de minim un an post terapie oferă o evaluare mai obiectivă a rezultatelor terapeutice din punct de vedere clinic.
1. Country wide implementation of the Xpert MTB/Rif led to a significant reduction in treatment delay and early mortality in patients with MDR TB.
2. Robot assisted reading of fluorescent stained slides has a similar diagnostic accuracy with that of human reader in identification for *M. tuberculosis* in sputum specimens and could help in reducing the workload in high workflow laboratories.
3. Differentiation between active tuberculosis, latent tuberculosis infection and cured TB could be done based on IL2/INF $\gamma$ <sup>+</sup> secretor lymphocytes from the peripheral blood, however it used in daily clinical practice could be challenging.
4. Microbiological assessment of the bronchial specimens allowed additional confirmation of *M. tuberculosis* infection in about 24% of the TB patients with microbiologically negative results in free expectorated sputum.
5. Use of bedaquiline in treatment regimen of MDR TB even in programmatic conditions allows to achieved cure of diseases also in patients with previous treatment failure episodes and extensive drug resistance.
6. Empirical use of high dose of H in treatment regimen of MDR TB patients is not rational in Moldovan settings considering high prevalence (98%) of rpoB resistant mutations which confers high level resistance to H.
7. Obstructive lung disfunction at the time of TB diagnosis is associated with negative treatment outcome in these patients.
8. Post treatment follow up (for at least one year) allows a more accurate assessment of treatment outcomes in TB patients.

Conducătorul proiectului Chesov Dumitru



**DEVIZUL DE CHELTUIELI PE ANUL 2022**

Denumirea codurilor economice	Codul economic	Total	Inclusiv	
			Buget (resurse generale), mii lei	Cofinanțare mii lei
Burse de studii a studenților autohtoni	281211	95,4	95,4	0
Deplasări de serviciu în interiorul țării	222710			
Deplasări de serviciu peste hotare	222720			
Servicii editoriale	222910	24,6	24,6	0
Servicii neatribuite altor aliniate	222990			
Procurarea materialelor pentru scopuri didactice, științifice și alte scopuri	335110			
Procurarea altor materiale	339110			
<b>Total</b>		<b>120,0</b>	<b>120,0</b>	<b>0</b>

**Rector**

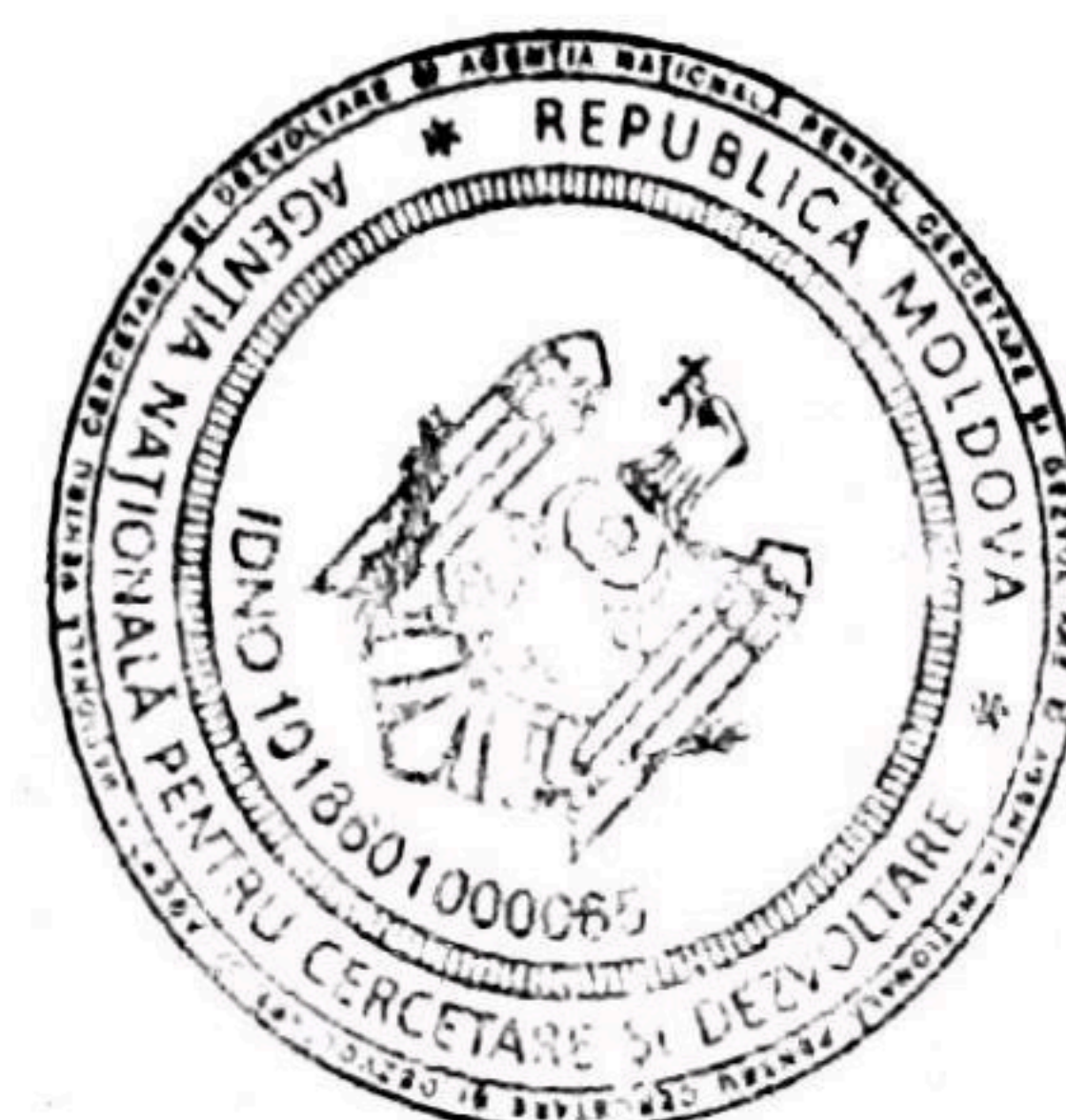
**Emil Ceban**

**Șef Departament Economie, Buget și Finanțe**

**Svetlana Lupășeu**

**Conducătorul proiectului (postdoctorandul)**

**Dumitru Chesov**



*[Handwritten signature]*