

Școala doctorală în domeniul Științe medicale

Cu titlu de manuscris
CZU: 616.24-002-07:612.017(043.2)

SCUTARU Evghenia

**PREZENTAREA CLINICĂ ȘI DIAGNOSTICUL
PNEUMONIILOR LA IMUNOCOMPROMIȘI**

321.01 Boli interne (cu specificarea: Pulmonologie)

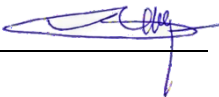
Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Chișinău, 2025

Teza a fost elaborată la Disciplina de pneumologie și alergologie, Departamentul medicină internă, a Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

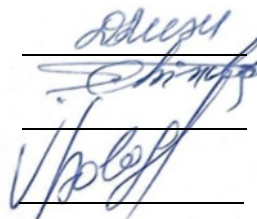
Conducător

Botnaru Victor,
dr. hab. șt. med., prof. univ.



Membrii comisiei de îndrumare:

Doina Rusu,
dr. șt. med., conf. univ.
Serghei Ghinda,
dr. hab. șt. med., prof. cercetător
Vitalie Bologa,
dr. șt. med., conf. cercetător



Susținerea va avea loc la data de 9 aprilie 2025, ora 16.00, în incinta USMF "Nicolae Testemițanu", bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 204, în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 23.12.2024 (*proces verbal nr.49*).

Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

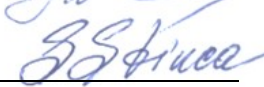
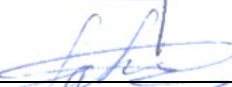
Președinte:

Matcovschi Sergiu, dr. hab. șt. med., prof. univ.



Membrii:

Botnaru Victor,
dr. hab. șt. med., prof. univ.
Talmaci Cornelia,
dr. șt. med., conf. univ.
Șciuca Svetlana,
dr. hab. șt. med., prof. univ., m.c. al AȘM
Oancea Cristian,
dr. hab. șt. med., prof. univ. (România)
Rusu Doina,
dr. șt. med., conf. univ.



Cristian Oancea



Autor

Scutaru Evghenia



Cuprins

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII.....	4
1. PNEUMONIILE LA IMUNOCOMPROMIȘI – ASPECTE CLINICE ȘI EVOLUTIVE	8
2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE.....	9
2.1 Design-ul studiului	9
2.2 Metode de investigare	10
2.3 Metode de analiză statistică.....	11
3. CARACTERISTICA CLINICO-PARACLINICĂ ȘI ASPECTELE ETIOLOGICE ALE PNEUMONIILOR LA IMUNOCOMPROMIȘI.....	12
3.1 Caracteristica pneumoniilor la imunocompromiși	12
3.2 Aspecte etiologice ale pneumoniilor la imunocompromiși.....	14
3.3. Particularitățile pneumoniilor la persoanele imunocompromise față de persoanele imunocompetente	17
4. ASPECTELE EVOLUTIVE ALE PNEUMONIILOR LA IMUNOCOMPROMIȘI.....	19
4.1 Estimarea aplicabilității scorurilor prognostice în pneumoniile la imunocompromiși ..	19
4.2 Predictorii evoluției nefavorabile a pneumoniilor la imunocompromiși.....	22
CONCLUZII GENERALE	23
RECOMANDĂRI PRACTICE	24
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ	25
INFORMAȚII PRIVIND VALORIFICAREA REZULTATELOR CERCETĂRII	26
ADNOTARE	28
АННОТАЦИЯ.....	29
SUMMARY	30

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea și importanța problemei abordate

Pneumonia reprezintă o sarcină clinică importantă asupra persoanelor cu imunitate compromisă, fiind o cauză majoră de morbiditate și mortalitate [1, 2].

Infecțiile pulmonare sunt printre cele mai frecvente tipuri de infecții la gazdele imunocompromise [3, 4]. Diagnosticul și abordarea terapeutică a pneumoniilor la imunocompromiși reprezintă o provocare din cauza creșterii continue atât a numărului cazurilor de imunosupresie, cât și a duratei de supraviețuire, frecvenței înalte a bolilor pulmonare și a comorbidităților la acești pacienți, noi tratamente cu medicamente imunosupresoare și progrese realizate în transplantul de organe [4, 5]. Condițiile date determină alterarea imunității celulare și/sau umorale și contribuie la creșterea numărului de persoane cu imunitatea compromisă, implicit și la creșterea incidenței infecțiilor oportuniste. Tratamentele imunosupresive (după transplant de organe solide, transplant medular, boli de sistem) și chimioterapia antitumorală induc alterarea sistemului imun, prin scăderea numărului de limfocite, suprimarea răspunsului imun celular, scăderea citokinelor proinflamatorii, compromiterea fagocitozei și chemotactismului. Hemopatiile maligne determină proliferarea leucocitelor imature nefuncționale care concurează cu celulele normale pentru nișele fiziologice medulare. Un șir de boli sunt caracterizate prin perturbarea mecanismelor de imunitate celulară sau umorală, mai des infecția HIV/SIDA, mai rar imunodeficiențele congenitale. Printre cauzele de imunodeficiențe secundare sunt și tulburările metabolice și bolile cronice - diabetul zaharat, ciroză hepatică, insuficiență renală cronică, care reduc limfoproliferarea indusă de mitogeni, fagocitoză defectuoasă și scăderea chemotactismului [3, 6, 7].

Pneumonia este o complicație frecventă la persoanele cu imunosupresie severă, cea mai înaltă incidență înregistrându-se la persoanele care trăiesc cu HIV - 50%, iar la persoanele cu transplant de organe survine la circa 15% din cazuri [8]. Epidemiologia și manifestările clinice ale infecțiilor pulmonare sunt determinate de gradul de imunosupresie (în special prezența neutropeniei) și, în același timp, pot fi diferite la pacienții imunocompromiși cu infecție HIV/SIDA și imunocompromișii HIV neinfecțați. Evoluția pneumoniei pe terenul imunocompromis, de regulă, este imprevizibilă. Printre multiplii factori care agravează evoluția pneumoniei la un imunocompromis sunt: gradul de imunosupresie, comorbiditățile, variați factori etiologici, inclusiv microorganisme oportuniste, dar și tulpinile de patogeni nosocomiali cu o virulență sporită și cu un spectru larg de antibioretistență [4]. Pneumonia la o gazdă compromisă de cele mai multe ori asociază evoluția complicată, eșecul terapeutic, de rând cu diagnosticul diferențial dificil, cheltuielile semnificative de resurse medicale, rezolvarea întârziată și persistența sechelelor.

Actualmente majoritatea ghidurilor internaționale, dar și protocolul clinic național privind pneumonia comunitară la adult, nu includ pacienții imunocompromiși. Numărul persoanelor cu imunitate deprimată este în continuă creștere, ce impune ameliorarea managementului infecțiilor pulmonare și diagnosticul precoce la acești pacienți.

Studiile din ultima decadă subliniază rolul primordial al corectitudinii managementului cazului de pneumonie și al aderenței la ghiduri asupra evoluției bolii [9-11]. În același timp, diversitatea cauzelor imunocompromiterii, spectrul larg de complicații infecțioase cu manifestări atipice care pot surveni la gazda imunocompromisă, adesea determină o diagnosticare întârziată a infecțiilor pulmonare. În Republica Moldova până la ora actuală nu au existat studii care să analizeze particularitățile de management clinic la pacienții imunocompromiși cu pneumonii.

Scopul studiului:

Cercetarea particularităților clinice și paraclinice ale pneumoniilor la imunocompromiși și elaborarea recomandărilor pentru optimizarea managementului acestora.

Obiectivele studiului:

1. Studiarea aspectelor etiologice ale pneumoniei la gazdele cu imunodeficit.
2. Evidențierea particularităților clinice și paraclinice ale pneumoniilor la persoanele cu imunodeficit, în funcție de cauza imunosupresiei.
3. Evaluarea rolului scorurilor clinice în managementul pneumoniilor la imunocompromiși corelat cu severitatea bolii.
4. Evidențierea dificultăților de management a cazului de pneumonie la gazda imunocompromisă.
5. Elaborarea recomandărilor practice pentru managementul pneumoniilor la persoanele imunocompromise în funcție de cauza imunosupresiei.

Metodologia cercetării

Lucrarea a cuprins următoarele etape metodologice: elaborarea conceptului de cercetare, selectarea metodelor de cercetare și definirea obiectivelor studiului. În vederea sarcinilor trasate a fost realizată o cercetare de tip analitic, observațional (transversal). Studiul planificat a fost efectuat pe un eșantion reprezentativ de pacienți cu pneumonii, divizați în subloturi de studiu în funcție de statutul imun. Cercetarea a fost efectuată în perioada anilor 2018-2023, în care au fost incluși 192 pacienți cu pneumonii, din cadrul IMSP Institutul de Pneumologie „Chiril Draganiuc”. Subiecții lotului de studiu au fost supravegheați pe parcursul internării. Fiecărui subiect i-a fost atribuită o fișă individuală care a inclus datele generale, clinice, imagistice, microbiologice și de laborator la internare și pe parcursul spitalizării. Pentru evidențierea

particularităților etiologice, clinico-paraclinice și imagistice ale pneumoniilor la imunocompromiși a fost selectată cohorta de subiecți cu pneumonii comunitare – 96 pacienți, evaluate în conformitate cu Protocolul clinic național Pneumonia comunitară la adult [12]. Analiza datelor a fost realizată prin funcțiile și modulele programelor Microsoft Office Excel, MedCalc și SPSS 22.

Noutatea și originalitatea științifică

Au fost elucidate particularitățile prezentării și evoluției clinice ale pneumoniilor la imunocompromiși, fiind evidențiate caracteristicile, care le diferențiază de pneumoniile comunitare la imunocompetenți. A fost analizată structură etiologică a pneumoniilor la imunocompromiși în dependență de cauza imunosupresiei, dar și antibioticorezistența microbiană. A fost demonstrată resorbția mai lentă a modificărilor radiologice pulmonare la subiecții imunocompromiși cu pneumonii, fiind constatat rolul infecțiilor oportuniste variate în această latență imagistică.

Datele obținute în lucrare au permis identificarea factorilor ce contribuie la diagnosticul tergiversat al pneumoniilor la imunocompromiși (adresarea tardivă la medic, tabloul clinic modulat de imunosupresie și manifestările bolii subiacente, precum și expresia imagistică variată). A fost evaluată aplicabilitatea și relevanța scorurilor clinice de severitate a pneumoniilor la persoanele imunocompromise și au fost stabilite interrelații între factorii de prognostic și evoluția nefavorabilă a pneumoniilor la pacienții cu imunitate compromisă.

Problema științifică soluționată în teză

Studiul a elucidat unele aspecte ale tabloului clinic, etiologic și imagistic ale pneumoniilor la imunocompromiși, ceea ce a condus la elaborarea unui set de principii practice, ce ar putea contribui la un diagnostic precoce al pneumoniilor la persoanele imunocompromise, precum și evidențierea subiecților cu risc crescut pentru evoluția nefavorabilă a bolii și rezolvare tardivă a modificărilor radiologice pulmonare.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării

Rezultatele cercetării prezintă argumentarea teoretică privitor la aspectele clinico-evolutive, etiologice și imagistice ale pneumoniilor la imunocompromiși, ceea ce a permis elaborarea recomandărilor practice privind managementul pneumoniei la persoanele cu imunosupresie. Datele obținute oferă suportul teoretic pentru proiectarea volumului și spectrului îngrijirilor necesare în cazurile de pneumonii la pacienții imunocompromiși. Lucrarea științifică oferă criterii practice de diagnostic precoce a pneumoniilor la imunodeprimați, cu necesitatea utilizării pe scară largă a metodelor de diagnostic: microscopice, bacteriologice, serologice și molecular-genetice. Datele privitor la particularitățile resorbției infiltratelor pulmonare, obținute în cercetare,

argumentează extinderea termenilor de supraveghere radiologică a cazurilor de pneumonii la imunocompromiși în perioada postexternare.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere:

- Etiologia pneumoniilor la imunocompromiși este variată. Printre cei mai frecvenți agenți patogeni bacterieni au fost: *E.coli*, *S.aureus*, *K.pneumoniae*, *Ps.aeruginosa*, *S.pneumoniae* și *S.haemoliticus*, cu rată înaltă de antibioretistență, agenți fungici: *P.jirovecii*, *C.neoformans*, și *Aspergillus spp.*, și virali (*SARS-CoV-2* și *Citomegalovirus*). Spectrul larg al infecțiilor oportuniste impune aplicarea metodelor de diagnostic: microscopice, bacteriologice, serologice și molecular-genetice, pentru diagnostic etiologic precoce și tratamentul prompt.
- Diferențele clinice (debut insidios, tuse seacă, hipotensiunea arterială), imagistice (afectare radiologică bilaterală, extinderea leziunilor pulmonare pe 2 și mai multe câmpuri pulmonare, opacitățile de tip interstițial cu distribuție difuză) și etiologice (germenii oportuniști) dintre pneumoniile la imunocompromiși și pneumoniile comunitare la imunocompetenți, pot contribui la un diagnostic precoce al pneumoniilor la persoanele imunocompromise.
- Adresarea tardivă, tabloul clinic modulat de imunosupresie și manifestările bolii subiacente, precum și expresia imagistică variată sunt unele dintre cauzele diagnosticului dificil și tergiversat, ceea ce contribuie la o evoluție severă și o rată înaltă de deces.
- Rezultatele evaluării eficienței scorurilor prognostice aplicate în pneumoniile la subiecții imunocompromiși, pun în evidență scorul SMRT-CO cu cea mai bună performanță în evaluarea riscului de deces și necesității aplicării VMI.

Implimentarea rezultatelor științifice:

Recomandările practice sunt utilizate în secția Ftiziopneumologie a IMSP Institutul de Pneumologie “Chiril Draganiuc”, de asemenea, și în secția Pneumologie a IMSP Spitalul clinic municipal “Sfântul Arhanghel Mihail”, și în procesul didactic de pregătire a cadrelor medicale la Disciplina de pneumologie și alergologie, Departamentul Medicină Internă, IP USMF “Nicolae Testemițanu”.

Aprobarea rezultatelor obținute a fost efectuată în corespundere cu etapele fundamentale ale studiului. Principalele rezultate au fost prezentate, discutate și aprobate la ședințele Disciplinei de pneumologie și alergologie, Departamentul Medicină Internă, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu” și la Seminarul Științific de Profil, precum și în cadrul conferințelor științifice: Congresul Societății Române de Respirologie (Sinaia, 2024). Conferința națională cu participare internațională ”Bronhoscopia și ultrasonografia toracică în afecțiunile pleuro-

pulmonare”(Chișinău, 2019); Conferințele științifice anuale dedicate Zilelor USMF „Nicolae Testemițanu” (Chișinău, 2019, 2020, 2022), Conferința națională cu participare internațională ”Pneumologia Românească de o parte și alta a Prutului” (eveniment online, 2021); Conferința națională cu participare internațională dedicate Zilelor Medicale ale Spitalului clinic municipal ”Sf. Ar. Mihail” (Chișinău, 2022); Conferința Societății de Respirologie VIAREMO (Chișinău, 2019).

Publicații la tema tezei: Rezultatele științifice obținute în această cercetare au fost publicate în 20 lucrări științifice, dintre care 9 articole (dintre care 2 fără coautori, 1 articol în reviste SCOPUS), 2 manuale (coautor), 9 teze ale comunicărilor orale.

Volumul și structura tezei: Teza este expusă pe 121 pagini ce includ: introducere, revista literaturii (Capitolul 1), materiale și metode de cercetare (Capitolul 2), prezentarea rezultatelor proprii obținute în cercetare (Capitolul 3-4), analiza și sinteza datelor obținute (Capitolul 5), concluzii și recomandări practice. În lucrare sunt citate 245 surse bibliografice; teza conține 48 de tabele, 11 figuri și 1 anexă.

Cuvinte-cheie: pneumonie la imunocompromiși, germeni oportuniști, scoruri prognostice.

1. PNEUMONIILE LA IMUNOCOMPROMIȘI – ASPECTE CLINICE ȘI EVOLUTIVE

Acest capitol reflectă o sinteză a literaturii de specialitate dedicată aspectelor clinico-paraclinice ale pneumoniilor la imunocompromiși. A fost descris spectrul etiologic cu menționarea germenilor cel mai frecvent implicați, prezentarea clinică și tabloul imagistic, precum și abordările contemporane de diagnostic a pneumoniilor la imunocompromiși. Au fost analizate studii existente privind rolul prognostic al unor parametri clinici și paraclinici pentru evaluarea posibilităților evolutive ale acestor pneumonii. La fel, au fost abordate aspectele etiologice ale pneumoniilor în dependență de cauza imunosupresiei. Totodată, capitolul pune în discuție valoarea aplicării unor scoruri prognostice validate pentru evaluarea pneumoniilor comunitare, la subiecții imunocompromiși cu pneumonii.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

2.1 Design-ul studiului

Studiul a fost realizat pe un lot de 192 de pacienți cu pneumonii internați în perioada noiembrie 2018 - decembrie 2023 în secția Ftiziopneumologie a IMSP Institutul de Pneumologie „Chiril Draganiuc”.

Criterii de includere pentru lotul subiecților imunocompromiși

1. Pacienți cu statut imun compromis (infecție HIV, corticoterapie sistemică de lungă durată, tratamente imunosupresive, postchimioterapie, neoplazii, imunosupresie primară);
2. Pacienți cu diagnostic confirmat de pneumonie (clinico-imagistic, biologic);
3. Pacienții care au semnat acordul informat;
4. Vârsta peste 18 ani.

Criterii de includere pentru lotul subiecților imunocompetenți:

1. Pacienți cu diagnostic confirmat de pneumonie (clinico-radiologic, biologic);
2. Pacienții care au semnat acordul informat;
3. Vârsta peste 18 ani.

Criterii de excludere:

1. Pacienții la care nu a fost posibilă completarea chestionarelor, examenul fizic, investigații paraclinice;
2. Pacienții cu diagnostic de pneumonie infirmat în rezultatul investigațiilor;
3. Dorința pacientului de a ieși din studiu;
4. Pacienții cu pneumonii comunitare și comorbidități semnificative (diabet zaharat, insuficiență renală cronică);
5. Tuberculoză pulmonară activă confirmată bacteriologic;
6. Pacienții care și-au exprimat dezacordul de participare în studiu.

Pentru evidențierea particularităților clinico-paraclinice, etiologice, imagistice și evolutive ale pneumoniilor la imunocompromiși au fost constituite: cohorta de studiu denumită cohorta PI, care a cuprins 96 subiecți imunocompromiși și cohorta de pacienți imunocompetenți cu pneumonii – cohorta PC, care a inclus 96 pacienți, utilizând criteriile de diagnostic în conformitate cu Protocolul clinic național Pneumonia comunitară la adult [12]. În scopul evidențierii unor particularități clinico-paraclinice și etiologice în dependență de cauza imunosupresiei, cohorta PI a fost divizată în: pneumonii la imunocompromiși HIV infectați și imunocompromiși nonHIV. În contextul evaluării factorilor de risc pentru evoluția nefavorabilă a pneumoniilor la imunocompromiși, în funcție de criteriul definitoriu al evoluției nefavorabile, cohorta PI a fost divizată în: supraviețuitori (S) – 81 cazuri și decedați (D) – 15 cazuri (pacienți decedați în staționar).

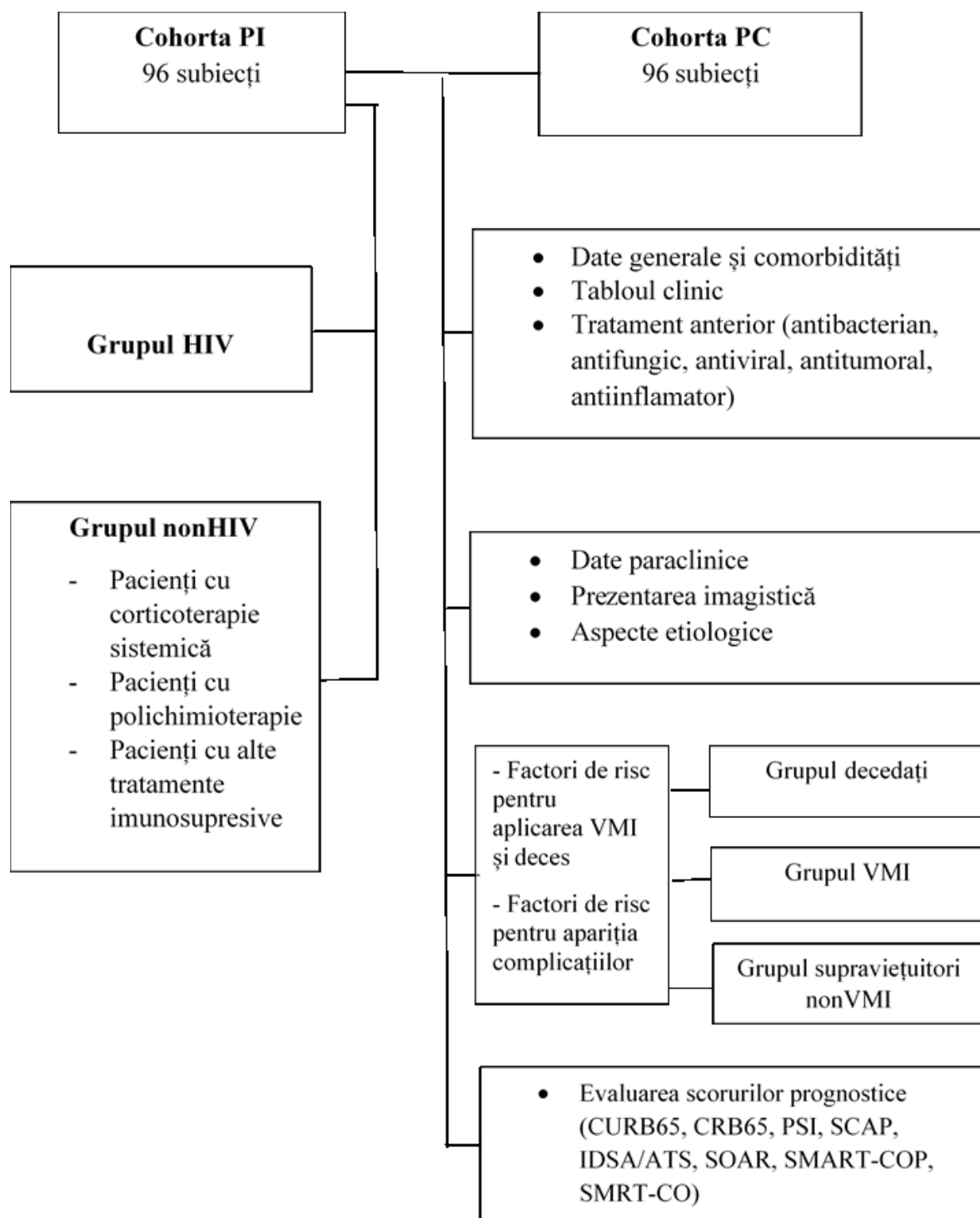


Figura 1. Design-ul studiului

2.2 Metode de investigare

La toți pacienții a fost întocmită o fișă individuală care a inclus datele generale, clinice, imagistice, microbiologice și de laborator la internare și pe parcursul spitalizării, schemele de tratament administrate.

Colectarea datelor clinice a inclus evaluarea pe parcursul spitalizării a simptomelor, criteriilor de stabilizare clinică [13], parametrilor vitali (FCC, TA, FR,

SpO₂, t°C), stării de conștiință și a semnelor fizice pulmonare, care au fost evaluate zilnic. Au fost interpretate rezultatele investigațiilor paraclinice efectuate conform indicațiilor clinice a fiecărui pacient: hemoleucograma, examenul radiologic al cutiei toracice în 2 incidențe, analiza sputei la BAAR, examenul microbiologic al sputei, hemocultura, investigațiile biochimice (creatinina, ureea, glicemia, indicele protrombinei, timpul de tromboplastină parțial activată și a fibrinogenului), markerii inflamației sistemice (proteina C reactivă, procalcitonina, raportul neutrofile-limfocite), electroliții serici. Indicatorii enumerați au fost evaluați la internare, și pe parcursul spitalizării în dependență de necesitatea clinică. La toți subiecții a fost monitorizată saturația sângelui periferic prin pulsoximetrie. La pacienții care au prezentat SaO₂ ≤ 90% au fost apreciați parametrii gazimetrici (PaO₂, SaO₂, PaCO₂) și acido-bazici (pH, HCO₃) ai sângelui arterial. Testul HIV a fost efectuat după consiliere prealabilă, în cazul acceptării de către pacient. Evaluarea radiologică și tomografică a cutiei toracice a fost determinată în dependență de descrierea medicului radiolog prezentă în fișele medicale. Examenul radiologic repetat (zilnic - în cazul pacienților cu pneumonii severe spitalizați în ATI, la 5-7 zile în cazul pacienților cu pneumonii gravitate medie spitalizați în secția de pneumologie, conform recomandărilor din protocolul clinic național [12].

Diagnosticul etiologic al PI a fost realizat prin examene microbiologice, conform protocoalelor de specialitate (microscopie, culturi, metode molecular-genetice, metode serologice) pentru evidențierea din spută și/sau lavaj bronhoalveolar, sânge, lichid pleural a bacteriilor, fungilor și micobacteriilor nontuberculoase. După indicații clinice – examene la infecții parazitare și virusuri. În majoritatea cazurilor confirmarea infecției prin SARS-CoV-2 și a virusului gripal a fost efectuată prin Real Time RT-PCR (Reversed Transcribed Polymerization Chain Reaction) a secrețiilor naso-faringiene și a sângelui.

Investigațiile suplimentare care au fost efectuate selectiv conform indicațiilor medicale: bronhoscopie cu biopsie transbronșică după indicații clinice, cu efectuarea testelor microbiologice din bioptat; puncția rahidiană cu examinarea lichidului cefalorahidian.

Pentru toți subiecții cohortelor PI și PC au fost calculate următoarele scoruri prognostice de evaluare a pneumoniei: PSI [14], CURB-65 [15], CRB-65 [16], SCAP [17], IDSA/ATS [1], SOAR [18], SMART-COP [19] și SMRT-CO [19].

2.3 Metode de analiză statistică

Datele medicale ale subiecților incluși în studiu au fost prezentate codificat în fișele individuale și ulterior introduse într-un tabel electronic utilizând programul Microsoft Office Excell. Analiza statistică a fost efectuată prin intermediul

programele MedCalc și SPSS 22 cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestor programe. Variabilele analizate au fost prezentate prin valori procentuale sau valori medii cu deviația standard. Pentru analiza comparativă a variabilelor grupurilor cercetate au fost utilizate: testul χ^2 pentru variabilele discrete (catoriciale, inclusiv cele dihotomiale); testul Student (t) pentru compararea a 2 loturi prin compararea mediilor pentru aceeași variabilă având distribuție parametrică (normal distribuită); testul Mann-Whitney (U) pentru compararea a mai mult de 2 loturi prin compararea globală a mediilor pentru aceeași variabilă având distribuție neparametrică. Factorii predictorii pentru evoluția nefavorabilă a pneumoniilor au fost determinați utilizând modelul de regresie logistică prin metoda “pas cu pas”, atunci când variabila dependentă avea caracter dihotomic [20]. Rezultatele au fost exprimate prin raportul șanselor (odds ratio - OR) cu intervalul de încredere de 95% (IC 95%). Acuratețea modelelor generate a fost verificată prin calcularea ariei de sub curbă (AUC - Area Under Curve). Evaluarea scorurilor prognostice la pacienții imunocompromiși cu pneumonie a inclus calcularea sensibilității, specificității, valorii predictive pozitive (PPV) și valorii predictive negative (NPV), cu indicarea intervalelor de încredere de 95% pentru fiecare clasă de risc a scorurilor analizate. Acuratețea predictivă și puterea discriminatorie ale scorurilor prognostice a fost apreciată prin construirea curbelor ROC (Receiver Operating Characteristic) și calcularea AUC.

3. CARACTERISTICA CLINICO-PARACLINICĂ ȘI ASPECTELE ETIOLOGICE ALE PNEUMONIILOR LA IMUNOCOMPROMIȘI

3.1 Caracteristica pneumoniilor la imunocompromiși

Au fost supuși analizei statistice 192 de pacienți a căror pneumonie a fost confirmată imagistic și prin date de laborator. Conform criteriilor enunțate mai sus pentru statutul de imunocompromis, au fost incluși în studiu 96 de subiecți imunocompromiși, dintre care 60 (62,5%) femei și 36 (37,5%) bărbați, cu vârsta medie de $53,2 \pm 14$ ani (valoare cuprinsă între 25 și 82 ani). Printre cauzele imunosupresiei au fost evidențiate: infecția HIV, la 44 pacienți (45,8%), 23 pacienți (24%) cu chimioterapie și/sau radioterapie antitumorală, 21 pacienți (21,9%) cu tratament corticosteroidian în doză zilnică > 10 mg prednisolon în ultimele 3 luni sau cu doza cumulativă > 700 mg prednisolon, 5 pacienți (5,2%) cu tratament antireumatic (DMARDs – disease-modifying antirheumatic drugs), 4 pacienți (4,1%) cu efect mielosupresiv din alte tratamente (antivirale, citostatice, biologice, etc), într-o proporție mai mică au fost pacienții posttransplant (2/96, 2%) și un pacient cu imunodeficiență primară (agammaglobulinemie X-linkată). În 42 cazuri (95,4%) dintre cei 44 pacienți cu infecție HIV, au fost cu nivelul CD4 sub 500 celule/ μ l, inclusiv în

68,1% (30/44) cazuri cu valoarea CD4 sub 100 celule/ μ l. Diagnosticul de infecție HIV confirmat primar în cadrul secției de pneumologie (la etapa sindromului imunodeficienței imune) a fost stabilit în 59,1% cazuri (26/44). Fiecare al 3-lea pacient din lotul PI prezenta cel puțin o comorbiditate, iar la 2/3 (66/96) dintre ei – două sau mai multe comorbidități. Cele mai frecvente patologii concomitente au fost: bolile cardiovasculare în 25,3% (24/96) dintre cazuri, neoplazmele în 24% (23/96) dintre cazuri, sechelele tuberculoase (calcinat, fibroză și bronșiectazii) 16,7% (16/96) și diabetul zaharat 15,8% (15/96). Statutul de fumător a fost înregistrat în 16,7% cazuri (16/96), cașexia și obezitatea constituind fiecare câte 21,9% (21/96). În majoritatea cazurilor pneumonia la imunodeprimați a fost cu evoluție severă – 60,4% (diagnosticată în prima zi - 53 cazuri și agravare pe parcursul spitalizării – 5 cazuri), de gravitate medie și ușoară în 38,5% (37/96) și 1% (1/96) respectiv. Decesul din pneumonii cu evoluție gravă a survenit în 25,6% (15/58) cazuri. Pacienții imunocompromiși, de regulă, au necesitat o durată a spitalizării mai îndelungată. Mediana duratei de spitalizare a fost de 14 zile (IQ 9-21), internați direct în SATI au fost 14 pacienți, iar mediana termenului de transferare în SATI de la momentul internării a fost 2 zile [1-8]. Ventilația mecanică a fost necesară în 16% cazuri de pneumonii la imunocompromiși, iar mediana duratei de aplicare a suportului ventilator invaziv de la confirmarea diagnosticului de pneumonie a constituit 4 zile (IQ 2-7). Analizând tabloul clinic al pneumoniei la gazdele imunocompromise am constatat că debutul bolii a fost unul acut la 61,5% (59/96) pacienți, cele mai frecvente simptome au fost tusea 94,8% (91/96), în jumătate din cazuri fără expectorații 52,1% (50/96) și dispneea în 82,3% (79/96). Sindrom febril a fost remarcat în 55,2% (53/96), dintre care 13,5% (13/96) pacienți au prezentat febră peste 39°C. Un simptom important în tabloul clinic al pneumoniei la imunocompromis a fost transpirațiile 39,6% (38/96) cazuri. Un număr mai mic de pacienți au prezentat debut insidios 38,5% (37/96), cu subfebrilitate ($t^{\circ} \leq 38^{\circ}$) în 31,3% (30/96) cazuri. Tusea productivă a fost remarcată în 47,9% (46/96) cazuri, dintre care 18,8% (18/96) pacienți au prezentat expectorații mucoase și în 15,6% (15/96) expectorații mucopurulente, hemoptiziile constituind 13,5% (13/96) la pacienții imunodeprimați. La 1/2 dintre subiecții cohorței PI (43,6%, 41/96) numărul leucocitelor în sângele periferic a fost în limitele normei ($4-9 \cdot 10^9/l$). Leucocitoza severă cu valorile peste $25 \cdot 10^9/l$ a fost înregistrată într-un număr mic de cazuri (5,3%, 5/96), iar leucopenia ($< 4 \cdot 10^9/l$) – 16% (15/96). Devierea formulei leucocitare a fost identificată la 11% (11/96) subiecți. Dintre modificările de laborator cele mai fidele au fost limfopenia (67%, 64/96), anemia (56%, 54/96), dar și VSH majorat (75%, 73/96). Valori înalte ale LDH (≥ 450 U/L) au fost înregistrate în 66,7% (54/96). Proteina C reactivă majorată (≥ 12 mg/l) a fost identificată în 62% (58/96) cazuri. Valori crescute

ale ureei și creatininei au fost prezente în câte 29,5% (28/96) cazuri. Hiperglicemia a fost remarcată în 48,3% (41/96) cazuri, doar 15 dintre subiecți fiind cunoscuți cu diabet zaharat anterior dezvoltării pneumoniei. Sindromul hepatopriv a fost exprimat prin hipoproteinemie la 28,8% (17/59) pacienți și hipoalbuminemie la 39,5% (23/64) cazuri.

Deși, este recunoscut faptul că și aspectele imagistice sunt mai modeste în cazul pneumoniilor la imunocompromiși (reactivitate imună slabă și întârziată, imposibilitatea formării infiltratelor pulmonare), în majoritatea cazurilor analizate extinderea bilaterală a fost evidențiată în 83,3% (80/96), iar afectarea multilobară – în 91,7% cazuri (88/96). Implicarea a patru și mai multe câmpuri pulmonare a fost înregistrată la 65,6% (63/96) dintre subiecți. Caracteristicile imagistice au fost variate, într-o rată mare din cazuri fiind identificate opacități interstițiale difuze (79%, 76/96) și consolidări focale (66,7%, 64/96). Pacienții imunocompromiși cu dificultăți de diagnostic au fost evaluați și prin tomografie computerizată (38/96). În majoritatea cazurilor extinderea leziunilor pulmonare a constituit > 40% din parenchimul pulmonar (22/38, 60%). Leziunile pulmonare de bază decelate la HRCT au fost: opacități de tip sticlă mată (10/38, 26,4%), consolidări pulmonare (2/38, 5,3%) și combinația acestora (22/38, 57,9%). Suplimentar acestor modificări, se atestă și leziuni interstițiale tip reticulație (17/38, 44,7%), leziuni cavitare (9/38, 23,7%), și semne de afectare a căilor respiratorii mici exprimate prin noduli pulmonari centrilobulari (14/38, 36,8%).

O particularitate a lotului PI a fost prezența a cel puțin o complicație în 65,6% cazuri, care a contribuit la evoluția severă a pneumoniilor. Cea mai frecventă complicație a fost insuficiența respiratorie acută (65,6%, 63/96). La 15,6% din pacienți a fost necesară aplicarea ventilației mecanice invazive. Sindromul de detresă respiratorie acută a adultului a fost înregistrat în 20,8% (20/96) dintre cazuri. Pleureziile au fost remarcate la 16 pacienți (16,7%), iar distrucția pulmonară, formarea abceselor și sepsis sever – în câte 11,5% (11/96) cazuri fiecare.

3.2 Aspecte etiologice ale pneumoniilor la imunocompromiși

Etiologia pneumoniei la subiecții imunocompromiși a fost confirmată în majoritatea cazurilor (83,3%, 80/96). Examenul microbiologic a fost efectuat pe specimene de spută la 77% (75/96) subiecți, deseori fiind necesare sputoculturi repetate. La pacienții cu tuse seacă sau cu lipsa tusei a fost prelevat și examinat aspiratul bronșic prin tubul de intubație sau lavaj bronhoalveolar (41%, 40/96). În cazurile complicate cu pleurezie au fost efectuate și însămânțări ale lichidului pleural (11,3%, 11/96). Culturile sputei au fost pozitive în 61 (63,5%; 95%CI: 54,2-72,9) cazuri, iar lavajul bronșic – în 10 (10,4%; 95%CI: 5,2-16,7) cazuri, rezultatele obținute sunt prezentate în Figura 2. Mai

frecvent au fost decelate culturi de bacterii (91%, 65/71), dintre care în 28 cazuri erau în asociere cu specii de *Candida* – rareori fiind informativă pentru etiologia pneumoniilor. Fungi au fost identificați în 8,4% (6/71) specimene de spută și în 2 cazuri micobacterii nontuberculoase.

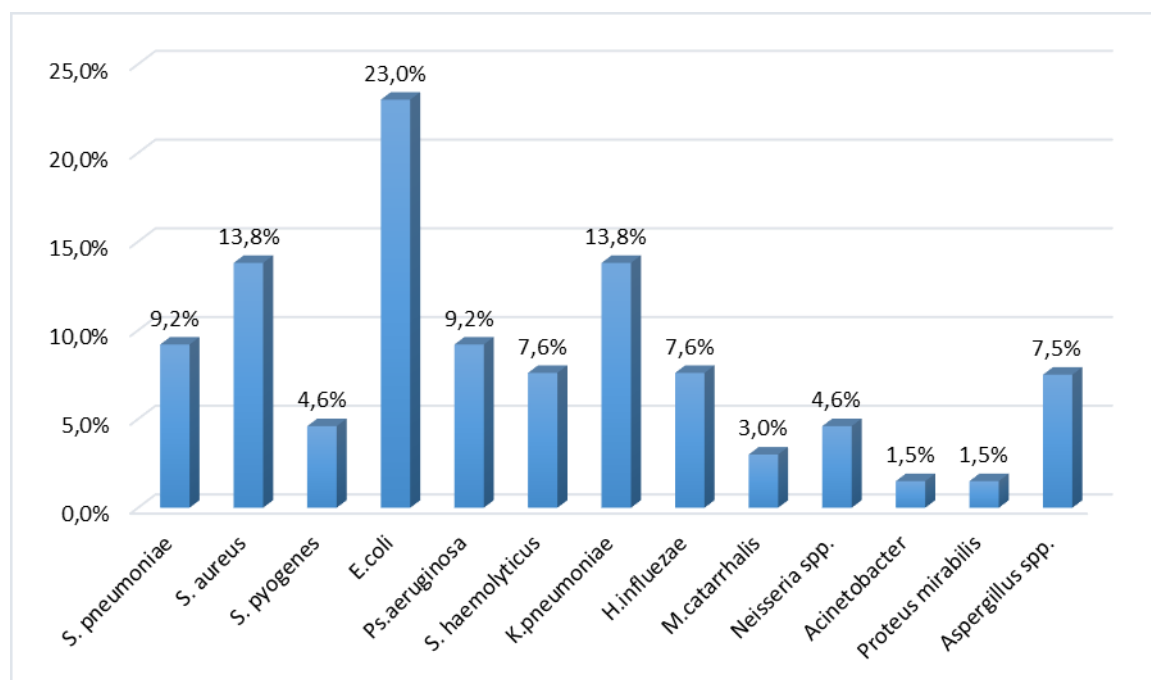


Figura 2. Germeii identificați în culturi de spută/aspirat bronșic la pacienții cu PI (N=71)

Din spectrul germeilor bacterieni cel mai frecvent a fost izolat *E.coli* 23% (95CI:11,7-32,8), urmată de *S.aureus* și *K.pneumoniae* - în câte 13,8% (95CI:4,4-20,4), *S.haemolyticus* – 7,6% (95CI:1,7-16,2) și *Ps.aeruginosa* – 9,2% dintre cazuri. *S.pneumoniae* a fost decelat în 4 culturi de spută, iar antigenul pneumococic determinat prin test rapid în 2 cazuri. O pondere mai mică s-a constatat pentru *H.influenzae* (7,6%) și *M.catarrhalis* (3%). Au fost evidențiați și *Acinetobacter*, *Proteus mirabilis* și *S.pyogenes* în câte 1 caz, germeni obținuți din specimene de spută colectate în ziua internării. În 54,9% (39/71) cazuri s-au izolat levuri *Candida spp.* și în 6 cazuri fungi din genul *Aspergillus* (Figura 2). Este recunoscut faptul că imunocompromiterea este factor de risc pentru antibioretistență. Astfel, în cohorta PI fenomenul rezistenței bacteriene a fost identificat în 35% (23/65) specimene de spută sau aspirat bronșic, din cele 71 de culturi bacteriene pozitive. Spectrul de rezistență a inclus și tulpinile polirezistente în 43% (10/23), tulpinile multidrogrezistente (MDR) – 8,6% (2/23) și tulpinile bacteriene cu rezistență extinsă (XDR) – 34,7% (8/23). Agenții patogeni care au manifestat multidrogrezistență au fost: *E. coli* și *Str.pneumoniae*, iar rezistență

extinsă au prezentat: *St.aureus* (2), *Kl.pneumoniae* (2), *Str.haemoliticus* (2), *Ps.aeruginosa* (1), *Proteus mirabilis* (1).

În contextul epidemiologic (sezonul gripal, pandemia COVID-19), etiologia virală a pneumoniilor a fost confirmată în 35 cazuri, dintre care virusul SARS-CoV-2 a fost identificat în 31% (30/53, 95CI:17,7-35,4) prin testul PCR și teste rapide COVID-19 antigen, La 30 dintre subiecți a fost obținut un rezultat pozitiv, din 53 probe prelevate. Gripa sezonieră a fost confirmată în 3 cazuri, iar în 2 cazuri a fost decelat *Citomegalovirus* prin examen histologic. Cel mai frecvent agent patogen din spectrul infecțiilor fungice a fost *Pneumocystis jirovecii* 22,5% (95CI:7,3-29,2). *Criptococcus neoformans* și *Aspergillus spp.* au fost identificați în câte 7,5% (95CI:2,1-11,5) cazuri. Pneumocistul a fost confirmat mai des prin microscopia sputei la 12 pacienți, dar și prin examenul histologic – 5 pacienți și lavaj bronhoalveolar - 1 pacient. La jumătate din pacienți s-a identificat etiologia mixtă a pneumoniei, cele mai frecvente combinații fiind între germenii bacterieni și fungici.

Corelații clinico-evolutive

O caracteristică importantă a lotului studiat a fost adresarea întârziată la medic, mediana termenului de solicitare a asistenței medicale primare a fost de 7,5 zile (IQ 5-14), precedată de spitalizare în staționarul raional în 21 cazuri (21,9%). Deoarece inițierea întârziată a antibioterapiei este recunoscută ca și unul din predictorii severității și mortalității în pneumonii am comparat mediana duratei de la debutul simptomelor până la inițierea tratamentului antibacterian la pacienții PI (7,5 zile) și la pacienții PC (5,4 zile), diferența statistică a fost semnificativă ($p < 0,005$). Într-o treime din cazurile analizate imunocompromisișii s-au adresat la medic după a 14-a zi de la apariția simptomelor. Severitatea bolii a determinat creșterea duratei spitalizării 15 (1-94) zile și duratei aflării în SATI – 8 (1-26) zile. Acest fapt este confirmat și prin corelația liniară dintre durata spitalizării și criteriu de severitate a pneumoniei - extinderea infiltratelor pulmonare ($r = 0,20$, $p < 0,05$). În același context, a fost demonstrată corelarea statistică dintre perioada internării și unii indicatori clinici: frecvență cardiacă ($r = 0,32$, $p < 0,05$) și RNL ($r = 0,26$, $p < 0,05$). Evoluția trenantă a fost mai frecventă la pacienții cu evoluție severă a bolii, lucru confirmat prin dependență liniară directă dintre durata spitalizării în SATI, parametrii clinici și unele modificări paraclinice: frecvența respiratorie ($r = 0,24$, $p < 0,05$), RNL ($r = 0,32$, $p < 0,05$), LDH ($r = 0,42$, $p < 0,05$) și extinderea leziunilor pulmonare ($r = 0,22$, $p < 0,05$). În același context, a fost evidențiată corelarea semnificativă dintre evoluția trenantă și modificările imagistice: leziunile interstițiale reticulare ($r = 0,46$, $p < 0,05$), asocierea dintre consolidări pulmonare, reticulații și opacități tip sticlă mată ($r = 0,33$, $p < 0,05$). A fost demonstrată relația liniară dintre resorbția întârziată și etiologia fungică a pneumoniilor la

imunocompromiși, corelație semnificativă evidențiindu-se cu *Pneumocystis jirovecii* ($r = 0,68$, $p < 0,05$) și *Cryptococcus neoformans* ($r = 0,46$, $p < 0,05$). Similar, corelație liniară a fost demonstrată și între evoluția trenantă și RNL ($r = 0,28$, $p < 0,05$).

3.3. Particularitățile pneumoniilor la persoanele imunocompromise față de persoanele imunocompetente

Manifestările clinice, care au diferențiat cohorta PI, au fost date de dispnee, tuse seacă, hemoptizie, hipotensiune și SaO₂ scăzută, simptome debutate insidios. Semnele clinice sugestive pentru pneumonie precum junghiul toracic, expectorații, semne catarale și raluri crepitante - au fost mai frecvente la pacienții din cohorta PC (Tabelul 1). Nu au fost evidențiate diferențe majore ale modificărilor din hemoleucograma. Valori înalte ale PCR (>12 mg/l) au fost identificate într-o pondere mare în ambele cohorte. Diferență semnificativ statistică a fost demonstrată doar în cazul anemiei (hemoglobina < 120 g/l, eritrocite < $3 \cdot 10^{12}/l$), mai frecvent observată la pacienții imunocompromiși.

Tabel 1. Caracteristicile clinico-demografice ale cohortelor PI și PC

	PI (N=96)		PC (N=96)		P
	N	%	n	%	
Debut acut	55	57,3	79	82,3	<0,001
Debut insidios	37	38,5	16	16,7	0,001
Dispnee	96	100	67	69,7	<0,001
Junghi toracic	22	22,9	33	33,4	0,03
Tuse	91	94,8	90	93,7	0,02
Expectorație	46	47,9	65	67,7	<0,001
Hemoptizie	13	13,5	4	4,2	0,04
TA < 90/60 mm Hg	18	18,8	2	2,1	<0,001
SaO ₂ < 92%	33	34,4	20	20,8	0,008
Raluri crepitante	26	27,147	47	49	0,005

Se pot remarca diferențe semnificative între loturile PI și PC la examenele imagistice. Astfel, prezentarea radiologică a leziunilor pulmonare din grupul PI a fost în majoritatea cazurilor bilaterală, cu implicarea a două și mai multe câmpuri pulmonare, mai frecvent fiind afectate ariile pulmonare medii și inferioare, cu distribuție difuză. Tipurile de leziuni predominante în cohorta PI au fost de tip interstițial și mixt (opacități alveolare și interstițiale).

Dacă să ne referim la cohorta PC, expresia radiologică a fost consolidarea clasică cu opacități de tip alveolar și bronhogramă aerică (Tabelul 2).

Analiza comparativă a pus în evidență diferențe ale etiologiei pneumoniilor în loturile PI și PC. Astfel, în cohorta PI etiologia pneumoniei a fost confirmată în 83,3 % cazuri, iar în cohorta PC - doar la o treime de pacienți (31,2%). Spectrul germeilor

patogeni a fost variat în lotul PI. Printre cei mai frecvenți agenți patogeni identificați în speciemenle de spută a pacienților imunocompromiși, au fost fungii. *Pneumocystis jirovecii* a fost confirmat în 18,8% cazuri, iar în câte 6,3% cazuri – *Cryptococcus neoformans* și *Aspergillus spp.* Diferențe statistice au fost remarcate și în cazul etiologiei bacteriene. În cohorta PI cauza bacteriană a fost exprimată în 41,7% cazuri, iar în cohorta PC – în 20,8% cazuri. Cele mai frecvente bacterii au fost *Kl.pneumoniae*, *Ps.aeruginosa*, *E.coli* și *St.aureus*. O caracteristică importantă a pneumoniilor la imunocompromiși a fost și ponderea mare a infecțiilor mixte (bacteriene, fungice, virale) – 42,3% (42/80).

Tabel 2. Caracteristicile radiologice și de laborator ale cohortelor PI și PC

	PI N=96		PC N=96		p
	n	%	N	%	
Afectare imagistică bilaterală	80	83,3	46	47,9	<0,0001
Opacități alveolare	21	21,9	58	60,4	<0,0001
Opacități interstițiale	34	34,5	13	13,5	<0,0001
Opacități mixte	41	42,7	25	26	<0,0001
Implicarea câmpurilor pulmonare superioare	52	54,2	31	32,3	0,02
Implicarea câmpurilor pulmonare medii	76	79,2	43	44,8	<0,0001
Implicarea câmpurilor pulmonare inferioare	86	89,6	68	70,8	0,001
Extindere leziunilor pulmonare					
1 câmp pulmonar	21	21,9	64	66,7	<0,0001
≥ 2 câmpuri pulmonare	75	78,1	32	33,3	

Asocierea independentă cu PI a variabilelor care au diferențiat cohortele PI și PC a fost testată în cadrul unui model de regresie logistică. În rezultat au fost identificate 6 factori independenți ce caracterizează pneumoniile la imunocompromiși: debut insidios (OR 3,28, 95%CI 1,19-8,14), tuse seacă (OR 2,67, 95%CI 1,1-5,96), hipotensiunea arterială (OR 23,2 95%CI 1,56-347,1), afectare radiologică bilaterală (OR 3,12, 95%CI 1,1-8,14), extinderea leziunilor pulmonare pe două și mai multe câmpuri pulmonare (OR 3,82, 95%CI 1,59-9,17), opacitățile de tip interstițial, care au un rol predictiv pozitiv (OR 6,06, 95%CI 2,38-15,41) (Tabelul 3).

Tabel 3. Modelul logistic de diferențiere a pneumoniilor la imunocompromiși

	Coefficient	P	OR	95%CI
Tuse seacă	0,98	0,016	2,67	1,1-5,96
Hipotensiune arterială	3,14	0,02	23,2	1,56-347,1
Debut insidios	1,19	0,01	3,28	1,19-8,14
Afectare bilaterală radiologic	1,13	0,02	3,12	1,1-8,14
Extinderea leziunilor ≥ 2 câmpuri pulmonare	1,34	0,003	3,82	1,59-9,17
Opacități interstițiale	1,8	0,0001	6,06	2,38-15,41

4. ASPECTELE EVOLUTIVE ALE PNEUMONIILOR LA IMUNOCOMPROMIȘI

4.1 Estimarea aplicabilității scorurilor prognostice în pneumoniile la imunocompromiși

Rata mortalității prin pneumonii la imunocompromiși rămâne una din cele mai înalte printre infecțiile oportuniste la acești pacienți. În literatura de specialitate există puține studii care au analizat aplicabilitatea scorurilor prognostice, atât pentru necesitatea utilizării VMI, cât și pentru evaluarea riscului de deces. Astfel, scorurile prognostice selectate în prezentul studiu sunt validate pentru pneumoniile comunitare la pacienții imunocompetenți. Instrumentele prognostice analizate au fost cele clasice (CURB65, CRB65, PSI) și cele mai recent implementate (IDSA/ATS, SCAP, SMART-COP, SMRT-CO, SOAR, CAP-PIRO și ADROP). Evaluarea rolului prognostic al acestora a inclus analiza fiecărui scor în parte, cât și compararea scorurilor între ele.

Evaluarea aplicării scorurilor prognostice pentru aprecierea necesității în ventilație mecanică invazivă

O rată înaltă de aplicare VMI a fost înregistrată la pacienții din grupele de risc ale scorurilor IDSA/ATS, SCAP, SMART-COP, SMRT-CO, SOAR, CURB65, CRB65. În cazul scorului IDSA/ATS și SMRT-CO toți pacienții care au necesitat aplicarea VMI s-au inclus în clasa cu risc sporit de evoluție severă a pneumoniei. Însă, în cazul scorului CAP-PIRO peste 60% din pacienții care au necesitat aplicarea VMI s-au inclus în grupele cu risc scăzut și mediu, în scorul ADROP - > 90%. La aplicarea scorului CURB65 pentru evaluarea necesității ventilației mecanice invazive, AUC_{CURB65} a constituit 0,91. Valoarea critică a scorului cu valori optime ale sensibilității și specificității a corespuns clasei I de risc (sensibilitatea 87,5%, specificitatea 79,49%). Pentru clasele corespunzătoare pneumoniei severe (CURB>3) se atestă o reducere semnificativă a sensibilității (43,75%). Scorul CRB65 a înregistrat o putere discriminatorie bună în cazul estimării necesității VMI (AUC_{CRB65} 0,89). Valoarea prag obținută a corespuns clasei I de risc a scorului, iar în cazul alegerii în calitate de valoare optimă a claselor pentru evoluție severă a pneumoniei (CRB65>3) se înregistrează valori reduse ale sensibilității (6,25%), iar valoarea predictivă negativă - puțin peste 80%. Evaluarea scorului PSI a demonstrat o putere discriminatorie bună (AUC_{PSI} 0,84 în analiza ROC). Valori optime ale sensibilității și specificității (87% și 66% respectiv) au fost înregistrate pentru clasa III a scorului (valoare prag). De menționat că în cazul ridicării valorii prag a scorului de la clasa III la clasele IV și V (clase corespunzătoare pneumoniilor severe în studiile originale de validare) se înregistrează o scădere a sensibilității scorului sub 50%. Pentru scorul SMART-COP $AUC_{SMART-COP}$ a constituit 0,89. Valoarea scorului cu sensibilitate și

specificitate optimă a corespuns clasei 2 de risc (sensibilitatea 100%; specificitatea 65%; NPV – 100%), valoarea prag corespunzătoare unui risc sporit de evoluție severă a pneumoniei. Valorile AUC pentru alte scoruri recent implementate au corespuns unei puteri discriminatorii bune ($AUC_{SMRT-CO} = 0,89$; $AUC_{SOAR} = 0,81$). Valori foarte bune ale AUC s-au obținut în cazul scorurilor IDSA/ATS și CAP-PIRO ($AUC_{IDSA/ATS} = 0,93$; $AUC_{CAP-PIRO} = 0,91$), dar superioritatea statistică față de celelalte scoruri analizate nu a fost demonstrată (Tabel 4). În cazul scorului CAP-PIRO valorile prag sunt inferioare celor corespunzătoare unei pneumonii severe. În clasele pentru evoluție severă s-au înregistrat valori reduse ale sensibilității (37,5% și 6,25 %). Scorul SCAP a înregistrat o putere discriminatorie bună ($AUC_{SCAP} = 0,89$) în cazul evaluării necesității aplicării VMI. Valoarea prag obținută a scorului a corespuns clasei cu risc mediu a acestuia - 10-19 puncte (sensibilitate 68,75%, specificitatea 93,75%). Analiza comparativă a acestor scoruri a demonstrat statistic eficiența mai mare doar a scorului SOAR (Tabel 4.1). Pentru scorurile clasice (CURB65, CRB65, PSI), dar și pentru scorurile mai recent implementate (SCAP, CAP-PIRO, SMART-COP, SMRT-CO, ADROP) nu au fost găsite diferențe statistic semnificative. Cu toate acestea, se impun unele precizări. Pentru valorile scorurilor corespunzătoare clasei cu risc sporit de survenire a decesului a fost obținută o sensibilitate redusă pentru prognosticarea decesului $PSI > IV = 50\%$; $CURB65 > 3 = 50\%$; $CRB65 > 2 = 64\%$. La fel, și în cazul CAP-PIRO, SCAP, SMART-COP și SOAR valorile sensibilității corespunzătoare claselor cu risc înalt de evoluție severă a pneumoniei au fost extrem de joase (respectiv 37,5%; 0%; 56,25%; 43,75 %). Însă, valorilor scorurilor cu specificitate și sensibilitate înaltă le revine valorile corespunzătoare claselor cu risc mediu sau mic. Doar în cazul scorurilor SMRT-CO și IDSA/ATS s-au înregistrat valori optime a sensibilității și specificității corespunzătoare unui risc înalt de pneumonie severă.

Evaluarea aplicării scorurilor pentru prognosticarea survenirii decesului

Comparând rata mortalității, în grupele de risc ale scorurilor CURB65, CRB65, SCAP, SMART-COP și SOAR, se atestă majorarea progresivă a acesteia. Însă, în clasele cu risc scăzut sau mediu ale scorurilor PSI, CURB65, SMART-COP și CAP-PIRO se includ peste 40% din numărul total de decese, iar în cazul scorului ADROP - 100%. Analiza ratei mortalității a scorurilor IDSA/ATS și SMRT-CO, a pus în evidență includerea tuturor cazurilor de deces în clasele cu risc crescut de evoluție severă a pneumoniilor. În cazul scorului CRB65, în clasa cu risc înalt s-au inclus 80% (12/15) din numărul total de decese, iar 3/15 cazuri (20%) au fost atribuite grupului cu risc mediu de evoluție severă, situație similară a fost înregistrată și în cazul scorului SOAR.

Tabel 4. Compararea AUC a scorurilor analizate (sunt prezentate valorile p)

	CURB65	CRB65	PSI	SCAP	CAP PIRO	IDSA/ ATS	SOAR	SMART- COP	SMRT- CO	ADROP
CURB65		0,5	0,1	0,7	0,6	0,5	0,07	0,7	0,6	0,6
CRB65	<i>0,7</i>		0,3	0,6	0,8	0,3	0,2	0,9	0,9	0,9
PSI	0,008	0,05		0,1	0,1	0,06	0,6	0,3	0,3	0,4
SCAP	<i>0,4</i>	<i>0,4</i>	<i>0,2</i>		0,8	0,6	0,0007	0,5	0,5	0,1
CAPPIRO	<i>0,1</i>	<i>0,2</i>	<i>0,6</i>	<i>0,3</i>		0,7	0,05	0,6	0,6	0,4
IDSA/ATS	<i>0,9</i>	<i>0,7</i>	<i>0,07</i>	<i>0,6</i>	<i>0,2</i>		0,04	0,2	0,2	0,26
SOAR	0,003	0,007	<i>0,2</i>	0,002	0,04	0,01		0,1	0,1	0,07
SMART- COP	<i>0,7</i>	<i>0,6</i>	<i>0,1</i>	<i>0,8</i>	<i>0,2</i>	<i>0,7</i>	0,006		0,9	0,9
SMRT- CO	<i>0,6</i>	<i>0,5</i>	<i>0,1</i>	<i>0,8</i>	<i>0,2</i>	<i>0,6</i>	0,005	0,9		0,9
ADROP	<i>0,2</i>	<i>0,1</i>	<i>0,4</i>	<i>0,4</i>	<i>0,7</i>	<i>0,3</i>	0,02	0,9	0,5	

- Cifrele obișnuite reprezintă valorile *p* pentru compararea AUC obținute la aplicarea scorurilor pentru evaluarea probabilității survenirii decesului
- Cifrele cu *Italic* reprezintă valorile *p* pentru compararea AUC obținute la aplicarea scorurilor pentru evaluarea necesității aplicării VMI

În cazul evaluării riscului de deces, scorul CURB65 a înregistrat valori excelente ale $AUC_{CURB65} = 0,93$. Valoarea prag obținută corespunde clasei 3 a scorului exprimând riscul înalt de deces, dar cu sensibilitatea scăzută (46,67%) și NPV 89,5%. Scorul CRB65 a demonstrat o putere discriminatorie excelentă în cazul aplicării pentru prognosticarea decesului ($AUC_{CRB65} = 0,95$). Valoarea prag obținută a scorului corespunde clasei 1 a acestuia, iar în cazul alegerii în calitate de valoare prag a claselor corespunzătoare evoluției severe a pneumoniei ($CRB65 > 2$), se atestă o reducere semnificativă a sensibilității (60%), iar NPV se menține la valori înalte (91,8%). Evaluarea scorului PSI în prezicerea decesului a demonstrat o putere discriminatorie bună ($AUC_{PSI} = 0,84$), iar valoarea prag a corespuns clasei III a scorului, cu sensibilitate 93,3% și specificitate 66,6%. Însă, în cazul majorării valorii prag a scorului de la clasa III la clasele IV și V (clase corespunzătoare pneumoniilor severe în studiile originale de validare) se înregistrează o scădere a sensibilității scorului la 46%. AUC pentru scorul SMRT-CO, în cazul evaluării probabilității riscului de survenire a decesului, a fost una excelentă ($AUC_{SMRT-CO} = 0,91$). Valorile optime ale sensibilității și specificității (100% și 66,6% respectiv) au corespuns claselor cu risc înalt ale scorului – $SMRT-CO \geq 2$. În cazul evaluării scorului SMART-COP, valoarea $AUC_{SMART-COP}$ a fost foarte bună (0,92), dar valoarea prag a corespuns clasei 3 de severitate medie. Ridicarea valorii prag la clasa 5 reduce semnificativ sensibilitatea – 60%. Scorul SOAR a înregistrat cele mai mici valori ale AUC_{SOAR} , cu nivele scăzute ale sensibilității și specificității în clasele scorului corespunzătoare evoluției severe a pneumoniei – 40%. Puterea discriminatorie a scorului CAP-PIRO în prognosticarea riscului de deces a fost una bună ($AUC_{CAP-PIRO} = 0,87$). Valorile optime ale sensibilității și specificității au

revent clasei cu risc scăzut de pneumonii severe. Scorul CAP-PIRO a demonstrat o inferioritate a puterii discriminatorii față de celelalte scoruri analizate (Tabelul 4). Pentru $AUC_{CAP-PIRO}$ au fost înregistrate diferențe statistic semnificative față de AUC_{SOAR} . Superioritatea puterii discriminatorii în prognosticarea decesului a fost demonstrată pentru scorurile CURB-65, CRB-65, SCAP, CAP-PIRO și IDSA/ATS față de SOAR, iar în cazul scorului PSI s-a demonstrat inferioritatea acestuia față de CRB-65 și CURB-65. De menționat, că valoarea prag cu sensibilitate și specificitate optime doar pentru scorul SMRT-CO corespunde claselor cu risc crescut de evoluție severă a pneumoniei la imunocompromiși.

4.2 Predictorii evoluției nefavorabile a pneumoniilor la imunocompromiși

Predictorii evoluției fatale a pneumoniilor la gazdele imunocompromise

Pentru a identifica factorii de risc ai evoluției fatale a bolii, cohorta PI a fost divizată în două grupuri: supraviețuitori (S) – 81 pacienți și decedați (D) – 15 pacienți. Variabilele, care au diferențiat semnificativ cele două grupuri au fost: în grupul D au predominat subiecții care au necesitat tratament în SATI, cu semne fizicale de insuficiență respiratorie (dispnee mMRC IV, frecvența respirației > 30 respirații/min, SaO₂ < 92%) și insuficiență cardiovasculară (tensiunea arterială < 90/60 mm Hg). Majoritatea pacienților din acest lot au necesitat aplicarea ventilației mecanice invazive. Dereglările de conștiință precum confuzie/obnubilare, oliguria și manifestările sindromului bronșic (raluri subcrepitane) au fost mai frecvente în grupul subiecților decedați. Analiza comparativă a parametrilor de laborator a pus în evidență o frecvență mai înaltă, în lotul pacienților decedați, a sindromului inflamator - leucocitoza peste $25 \cdot 10^9/l$, raportul neutrofile/limfocite, dar și valori ridicate ale ureei și LDH.

Tabelul 5. Factori de risc pentru survenirea decesului în pneumoniile

	Coefficient	P	OR	95%CI
Dispnee mMRC IV	2,54	0,01	12,7	1,8-90,9
Stări confuzionale	3,39	0,02	29,7	1,43-616,5
Oligurie	2,7	0,01	15,4	1,6-148,9
Infecția HIV	2,87	0,02	17,7	1,38-227
Coma	4,7	0,0003	119,7	8,84-1621
Leucocitoză > $25 \cdot 10^9/l$	3,33	0,02	27,9	1,5-520,2
SDRA	3,39	0,02	29,7	1,43-616,5
VMI	5,43	0,0001	228	20-2597

Pentru caracteristicile imagistice, precum afectarea multilobară, bilaterală, leziunile alveolare, leziunile interstițiale sau de tip mixt, sindromul cavitărilor, pleurezia, nu au fost determinate diferențe semnificative în loturile analizate. Toate variabilele clinice, radiologice și de laborator care au diferențiat semnificativ grupurile de supraviețuitori și decedați au fost incluse într-un model regresional logistic.

Astfel au fost evidențiate următoarele variabile cu impact prognostic în survenirea decesului la pacienții imunocompromiși cu pneumonii: dispnee mMRC IV, stări confuzionale, oligurie, infecția HIV, coma, leucocitoză $> 25 \cdot 10^9/l$, SDRA și VMI (Tabelul 5). AUC a modelului logistic generat a constituit 0,97 (95% CI 0,9-0,96), ceea ce demonstrează eficiența înaltă de discriminare a cazurilor cu potențial fatal. Dintre variabilele incluse în model puterea prognostică cea mai mare au demonstrat-o coma, durata VMI ≥ 48 ore, dar și SDRA. Astfel, prezența fiecărui dintre aceștia sporește șansele de survenire a decesului în cohorta PI.

CONCLUZII GENERALE

1. Etiologia pneumoniilor la pacienții imunocompromiși este variată. Printre cei mai frecvenți agenți patogeni evidențiați în cadrul studiului se numără germenii bacterieni - *E.coli*, *S.aureus*, *K.pneumoniae*, *Ps.aeruginosa*, *S.pneumoniae* și *S.haemoliticus*, fungii - *P.jirovecii*, *C.neoformans*, și *Aspergillus spp.* și virusurile *SARS-CoV-2* și *Citomegalovirus*.
2. Tabloul clinic al pneumoniilor la imunocompromiși diferă de cel al pneumoniilor comunitare la imunocompetenți, fiind caracterizat prin subfebrilitate, tuse seacă, dispnee progresivă, hemoptizie. Simptomele au un debut insidios, ceea ce favorizează diagnosticarea tardivă a bolii, adesea în stadiu de apariție a complicațiilor, cum ar fi insuficiența respiratorie acută, abscedarea sau sepsisul.
3. Resorbția infiltratelor pulmonare la gazdele imunocompromise este mai lentă față de pneumoniile la persoanele imunocompetente. Etiologia diversă, prezența opacităților de tip interstițial (reticulare, sticlă mată), asociate cu consolidări pulmonare la examinările imagistice sunt factori importanți asociați cu această latență.
4. Pneumoniile la imunocompromiși prezintă particularități clinico-imagistice distincte față de pneumoniile comunitare la imunocompetenți, incluzând debut insidios, tuse seacă și hipotensiunea arterială, precum și modificările radiologice (afectare radiologică bilaterală, extinderea leziunilor pulmonare pe două și mai multe câmpuri pulmonare, opacitățile de tip interstițial cu distribuție difuză). Prezența acestui complex clinico-imagistic poate facilita diagnosticul precoce al pneumoniilor la persoanele imunocompromise.

5. Scorurile prognostice analizate (CURB-65, CRB-65, PSI, SMART-COP, IDSA/ATS, SCAP, SOAR, CAP-PIRO, ADROP) subestimează severitatea pneumoniilor la pacienții imunocompromiși și probabilitatea survenirii decesului. Dintre acestea, doar scorul SMRT-CO a demonstrat cea mai bună acuratețe în evaluarea necesității ventilației mecanice invazive și riscului de deces la pacienții cu pneumonii severe.
6. Adresarea tardivă, tabloul clinic influențat de imunosupresie, manifestările bolii subiacente, precum și expresia imagistică variată sunt factori care contribuie la un diagnostic dificil și tergiversat, favorizând o evoluție severă și o rată înaltă de deces.
7. Ponderea mare a germenilor oportuniști (*P.jirovecii*, *C.neoformans*, *Citomegalovirus*) în structura etiologică a pneumoniilor justifică necesitatea utilizării unor metode avansate de diagnostic, precum cele microscopice, bacteriologice, serologice și molecular-genetice. Aplicarea pe scară largă a acestor tehnici ar facilita diagnosticul etiologic precoce și inițierea promptă a tratamentului.
8. Diagnosticul pneumoniilor la pacienții imunocompromiși deseori este dificil. În contextul manifestărilor clinice variate și expresiei radiologice atipice, sunt necesare investigații suplimentare, cum ar fi tomografia computerizată de înaltă rezoluție și examenul histologic al țesutului pulmonar.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Pentru sporirea acurateței diagnostice a testelor microbiologice la imunocompromiși se recomandă utilizarea unor specimene diagnostice variate, incluzând probe de spută spontană și/sau indusă, precum și specimene bronșice prelevate invaziv (aspirat bronșic, lavaj bronșic).
2. Implementarea pe scară largă a tehnicilor de confirmare a fungilor și agenților microbiologici oportuniști la pacienții infectați cu HIV (bacterioscopie, culturi, serologie, teste molecular-genetice) este obligatorie pentru identificarea etiologiei și selectarea tratamentului țintit.
3. Pentru evaluarea necesității ventilației invazive și estimarea riscului de deces, se recomandă utilizarea scorului de prognostic SMRT-CO. În acest context, trebuie luată în considerare valoarea prognostică redusă a scorului CURB65 în aprecierea severității pneumoniilor la imunocompromiși.
4. Utilizarea tomografiei computerizate de înaltă rezoluție (HRCT) toracice, complementar examenelor radiografice, este esențială pentru aprecierea corectă a extinderii pneumoniilor severe la pacienții imunocompromiși, a tipurilor de leziuni imagistice și a eventualelor complicații.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Cheng GS, et al. Immunocompromised Host Pneumonia: Definitions and Diagnostic Criteria: An Official American Thoracic Society Workshop Report. *Ann Am Thorac Soc.* 2023; 20(3): p. 341-353.
2. Baughman RP. The lung in the immunocompromised patient. Infectious complications Part 1. *Respiration.* 1999; 66(2): p. 95-109.
3. Letourneau AR, Issa NC, and Baden LR. Pneumonia in the immunocompromised host. *Curr Opin Pulm Med.* 2014; 20(3): p. 272-9.
4. **Scutaru E.** Infecțiile pulmonare la imunocompromiși. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină.* 2022; 93(2): p. 223-227.
5. Pilch NA, Bowman LJ, and Taber DJ. Immunosuppression trends in solid organ transplantation: the future of individualization, monitoring, and management. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy.* 2021; 41(1): p. 119-131.
6. Rali P, et al. Opportunistic Pulmonary Infections in Immunocompromised Hosts. *Crit Care Nurs Q.* 2016; 39(2): p. 161-75.
8. Peck KR, et al. Pneumonia in immunocompromised patients: updates in clinical and imaging features. *Precis Future Med.* 2018; 2(3): p. 95-108.
9. Azoulay E, et al. Diagnosis of severe respiratory infections in immunocompromised patients. *Intensive Care Med.* 2020; 46(2): p. 298-314.
10. Hill AT. Management of Community-Acquired Pneumonia in Immunocompromised Adults: A Consensus Statement Regarding Initial Strategies. *Chest.* 2020; 158(5): p. 1802-1803.
11. Di Pasquale MF, et al. Prevalence and Etiology of Community-acquired Pneumonia in Immunocompromised Patients. *Clin Infect Dis.* 2019; 68(9): p. 1482-1493.
12. Botnaru V, Rusu D. Pneumonia comunitară la adult. *Protocol clinic național.* 2020.
13. Halm EA, et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *Jama.* 1998; 279(18): p. 1452
14. Fine MJ, et al. The hospital admission decision for patients with community-acquired pneumonia. Results from the pneumonia Patient Outcomes Research Team cohort study. *Arch Intern Med.* 1997; 157(1): p. 36-44.
15. Lim WS, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax.* 2003; 58(5): p. 377-82.
16. Bauer TT, et al. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J Intern Med.* 2006; 260(1): p. 93-101.
17. España PP, et al. Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174(11): p. 1249-56.
18. Myint PK, et al. Severity assessment criteria recommended by the British Thoracic Society (BTS) for community-acquired pneumonia (CAP) and older patients. Should SOAR (systolic blood pressure, oxygenation, age and respiratory rate) criteria be used in older people? A compilation study of two prospective cohorts. *Age Ageing.* 2006; 35(3): p. 286
19. Charles PG, et al. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2008; 47(3): p. 375-84.
20. Pampel FC. *Logistic regression: A Primer 32–33 (Paper No. 132, Sage University Paper Series on Quantitative Applications in the Social Sciences, 2000). The standardized coefficients were obtained using the LISTCOEF command in Stata. LONG & FREESE. supra.*

INFORMAȚII PRIVIND VALORIFICAREA REZULTATELOR CERCETĂRII LISTA PUBLICAȚILOR ȘI PARTICIPĂRILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

- **Articole în reviste științifice peste hotare:**
- ✓ **articole în reviste SCOPUS**
 1. Stavila E., **Scutaru E.**, Rusu D., Botnaru V., Corlăteanu A. Diagnostic challenge in an immunocompromised patient. În: *Pneumologia*, 2022; 3(70): 145-149. ISSN 2067-2993. doi: <https://doi.org/10.2478/pneum-2022-0028>.
- **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**
- ✓ **articole în reviste de categoria B**
 2. **Scutaru E.** Infecțiile pulmonare la imunocompromiși. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, 2022, 2(93-S): 223-227. ISSN 1729-8687.
 3. Botnaru V., Rusu D., **Scutaru E.**, Chesov D. Expresii pulmonare multiple - marca unui pacient imunocompromis. În: *Moldavian Journal of Health Sciences*, Chișinău, 2019, vol.18 (1): 96-101. ISSN 2345-1467.
- ✓ **articole în reviste de categoria C**
 4. Botnaru V., Rusu D., Munteanu O., **Scutaru E.**, Vataman V. Hemoptizie în perioada postpartum. În: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*, 2016, 2(8): 88-91. ISSN 2345-1467.
- **Articole în reviste aflate în proces de acreditare:**
 5. **Scutaru E.** Prezentarea clinică și diagnosticul pneumoniilor la pacienții HIV infectați. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2021, 1(69): 219-223. ISSN 1857-0011.
 6. Bernaz O., Chesov D., **Scutaru E.**, Nepoliuc L., Haidarlî I., Botnaru V. Dificultăți în diagnosticarea atingerilor pulmonare la bolnavii imunocompromiși din infecția HIV. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2021, 1(69): 223-229. ISSN 1857-0011.
 7. Cebotaru A., Munteanu O., **Scutaru E.**, Botnaru V. Aspergiloza pulmonară asociată infecției prin COVID-19 (revista literaturii). În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2021, 1(69): 170-173. ISSN 1857-0011. DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.34>.
 8. Munteanu O., Voloșciuc I., Rusu D., **Scutaru E.**, Botnaru V. Bronșiectazii, tuberculoză și Aspergillus: dificultăți și perspective. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2017, 3(55): 40-47. ISSN 1857-0011.
- **Manuale:**
 9. Botnaru V., Brocovschi V., Calaraș D., Chesov D., Corlăteanu A., Gavriliuc A., Munteanu O., Rusu D., **Scutaru E.**, Toma C., Voloșciuc I. *Pneumologie în tabele și cazuri clinice*. Chișinău: Tipografia Balacron, 2020. 346 p. ISBN 978-9975-66-701-2.
 10. Botnaru V., Chesov D., Munteanu O., Rusu D., **Scutaru E.**, Arapan I. *Tuberculoza în cazuri clinice comentate*. Chișinău: Tipografia Balacron, 2018. 307 p. ISBN 978-9975-3255-4-7.
- **Articole în lucrările conferințelor științifice:**
- ✓ **naționale**
 11. **Scutaru E.**, Botnaru V., Rusu D. Assessment of pneumonia in immunocompromised hosts. În: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*, 2022, 3 An.1(29): 166. ISSN 2345-1467.

- **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale**
- 12. **Scutaru E., Botnaru V., Rusu D.** Common biological markers of pneumonia in immunocompromised patients. În: culegere de rezumate *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău: 2020; p. 261.
- **Participări cu comunicări la forumuri științifice:**
- ✓ **internaționale**
- 13. **Scutaru E.** Evaluarea scorurilor prognostice la pacienții imunocompromiși cu pneumonii. Al 28-lea Congres al Societății Române de Respirologie. Sinaia, România 14-16 noiembrie 2024.
- ✓ **naționale cu participare internațională**
- 14. **Scutaru E.** Leziuni chistice la pacientul imunocompromis. *Conferința cu participare internațională Bronhoscopia și ultrasonografia toracică în afecțiunile pleuro-pulmonare*. Chișinău, 24-25 mai 2019.
- 15. **Scutaru E.** Diagnosticarea dificilă a tuberculozei la imunocompromiși. *Conferința Pneumologia românească de o parte și alta a Prutului*. Chișinău, 7 octombrie 2021.
- ✓ **naționale**
- 16. **Scutaru E.** Managementul pneumoniilor la etapa actuală. Sedința Societății de Respirologie Viaremo. Chișinău, 22 martie 2019.
- 17. **Scutaru E.** Spectrul infecțiilor respiratorii la pacienții cu statut imunocompromis. Conferință consacrată *Zilelor Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"*. Chișinău, 17 octombrie 2019.
- 18. **Scutaru E.** Evaluarea pneumoniei la gazdele imunocompromise. Conferința științifică anuală USMF "N. Testemițanu". Chișinău, 19-22 octombrie 2022.
- 19. **Scutaru E.** Infecțiile pulmonare la imunocompromiși. Conferința anuală Zilele Medicale ale Spitalului Clinic Municipal „Sfântul Arhanghel Mihail". Chișinău, 22 noiembrie 2022.
- **Participări cu postere la foruri științifice:**
- ✓ **internaționale**
- 20. **Scutaru E.** Pneumatocele – marca unui teren imunocompromis? Conferință a medicilor rezidenți pneumologi ediția a VI-a. Sibiu, România, 9-10 decembrie 2016.
- ✓ **naționale**
- 21. **Scutaru E.** Markerii biologici comuni în pneumoniile la imunocompromiși. *Congresul Consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF "N. Testemițanu"*. Chișinău, 21-23 octombrie 2020
- **Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții**
- ✓ **Certificate de inovator**
- 22. **Scutaru E., Botnaru V.** Algoritm de diagnostic al pneumoniilor la imunocompromiși. Certificat de inovator Nr. 6220, 25.03.2024.
- 23. **Scutaru E., Botnaru V.** Aplicarea la bolnavii imunocompromiși cu pneumonii a scorului prognostic SMRT-CO pentru evaluarea evoluției nefaste a pneumoniei. Nr.6221. 25.03.2024
- ✓ **Acte de implementare**
- 24. **Scutaru E., Botnaru V.** Algoritm de diagnostic al pneumoniilor la imunocompromiși. Act de implementare Nr. 61, 25.03.2024.
- 25. **Scutaru E., Botnaru V.** Aplicarea la bolnavii imunocompromiși cu pneumonii a scorului prognostic SMRT-CO pentru evaluarea evoluției nefaste a pneumoniei. Act de implementare Nr. 62, 25.03.2024

ADNOTARE

**Scutaru Evghenia “Prezentarea clinică și diagnosticul pneumoniilor la imunocompromiși”,
teză de doctor în științe medicale,
Chișinău, 2025**

Structura tezei: teza este expusă pe 121 pagini text de bază ce include introducere, 5 capitole și concluzii. Lucrarea citează 245 surse bibliografice, fiind ilustrată prin 48 tabele, 11 figuri, 1 anexă. Rezultatele obținute sunt publicate în 20 lucrări științifice.

Cuvinte cheie: pneumonie la imunocompromiși, gazdă imunodeprimată, scoruri prognostice, factori prognostici.

Domeniul de studiu: 321.01 Boli interne (cu specificarea: Pulmonologie)

Scopul studiului: cercetarea particularităților clinice și paraclinice ale pneumoniilor la imunocompromiși și elaborarea recomandărilor pentru optimizarea managementului acestora.

Obiectivele studiului: Studiarea aspectelor etiologice ale pneumoniilor la imunocompromiși; Evidențierea particularităților clinice și paraclinice ale pneumoniilor la subiecții imunocompromiși, în funcție de cauza imunosupresiei; Elucidarea aspectelor evolutive clinice și imagistice ale pneumoniilor la imunocompromiși; Evaluarea rolului scorurilor clinice în managementul pneumoniilor la imunocompromiși; Evidențierea dificultăților de management a cazului de pneumonie la gazda imunocompromisă; Elaborarea recomandărilor practice pentru managementul pneumoniilor la persoanele imunocompromise în funcție de cauza imunosupresiei.

Noutatea și originalitatea științifică: a fost analizată structură etiologică a pneumoniilor la imunocompromiși în dependență de gradul și cauza imunosupresiei, au fost stabilite interrelații între factorii de prognostic și evoluția nefavorabilă a pneumoniilor la pacienții cu imunitate compromisă, a fost evaluată aplicabilitatea și relevanța scorurilor clinice de severitate a pneumoniilor la persoanele cu statut imun compromis în condițiile serviciului medical din Republicii Moldova.

Problema științifică soluționată în teză: rezultatele studiului au permis elaborarea algoritmilor de conduită medicală. A fost evidențiat impactul spectrului de investigații accesibile la diferite etape de asistență medicală asupra managementului pneumoniei la imunocompromiși.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării: evaluarea aspectelor clinico-evolutive ale PI a permis elaborarea recomandărilor practice privind managementul pneumoniei la persoanele cu imunosupresie.

Implimentarea rezultatelor științifice: Recomandările practice sunt utilizate în secția Ftizio pneumologie a IMSP Institutul de Pneumologie “Chiril Draganiuc”, de asemenea în secția Pneumologie a IMSP Spitalul Clinic Municipal “Sfântul Arhangel Mihail”, și în procesul didactic de pregătire a cadrelor medicale la Disciplina pneumologie și alergologie, Departamentul Medicină Internă din IP USMF “Nicolae Testemițanu”.

АННОТАЦИЯ

диссертации соискателя Скутару Евгения "Клиническая картина и диагностика пневмоний у лиц с иммунодефицитом",
докторская диссертация по медицинским наукам,
Кишинев, 2025

Структура диссертации: диссертация представлена на 121 страницах, включает введение, 5 глав и выводы. Библиография состоит из 245 источников. Материалы диссертации проиллюстрированы 48 таблицами, 11 рисунками и 1 приложения. По теме диссертации опубликованы 20 научных работы.

Ключевые слова: пневмонии у лиц с иммунодефицитом, иммуносупрессия, оценочные шкалы, прогностические факторы.

Область обучения: 321.01 Внутренние болезни (со спецификацией: пульмонология).

Цель исследования: исследование клинических и параклинических особенностей пневмоний у лиц с иммунодефицитом и разработка рекомендаций по оптимизации диагностики и лечения. **Задачи исследования:** Изучение этиологических аспектов пневмоний у больных с иммунодефицитом; Выявление клинических и параклинических особенностей пневмоний у лиц с иммунодефицитом в зависимости от причины иммунодефицита; Разъяснение клинических и видоизменяющих эволюционных аспектов пневмоний у иммуносупрессивных пациентов; Оценка роли клинических показателей в лечении пневмоний у лиц с иммунодефицитом; Выявление трудностей в ведении пневмоний у пациентов с иммунодефицитом; Разработка практических рекомендаций по лечению пневмоний у иммуносупрессивных пациентов в зависимости от причины иммунодефицита. **Научная новизна и оригинальность:** была произведена оценка применимости и актуальности оценочных шкал тяжести пневмоний у больных с иммунодефицитом в условиях медицинской службы Республики Молдова, проанализирована этиологическая структура пневмоний у иммуносупрессивных пациентов в зависимости от тяжести и причины иммунодефицита, установлена взаимосвязь между некоторыми прогностическими факторами и неблагоприятным течением пневмоний у пациентов с ослабленным иммунитетом. Решенная научная проблема: результаты исследования позволили разработать алгоритмы тактики ведения пациентов с пневмониями в условиях иммунодефицита. Было отмечено влияние спектра исследований, доступных на разных этапах лечения, на ведение пневмоний у пациентов с ослабленным иммунитетом. **Теоретическая значимость и практическое применение:** оценка клинических и эволюционных аспектов ИП позволила разработать практические рекомендации по ведению пневмоний у лиц с иммунодефицитом.

SUMMARY

Scutaru Evghenia “Clinical presentation and diagnosis of pneumonia in immunocompromised”,
PhD thesis in medicine,
Chisinau, 2025

Thesis structure: the thesis is written on 121 pages of main text including introduction, 5 chapters and conclusions. The manuscript cites 245 bibliographic references, and is illustrated by 48 tables, 11 figures. The thesis results are published in 20 scientific papers.

Keywords: pneumonia of immunocompromised, immunosuppressed host, prognostic scores, prognostic factors.

Domain of study: 321.01 Internal Medicine (Pulmonology)

Goal of the research: to investigate the clinical manifestations and paraclinical peculiarities of pneumonia in immunocompromised patients and to develop recommendations for optimizing management.

Objectives of research: To study the etiological aspects of pneumonia in immunocompromised hosts; Highlighting the clinical and paraclinical presentation of pneumonia of immunocompromised individuals, depending on the cause of immunosuppression; Determining the clinical and imaging aspects of pneumonia in immunosuppressed patients; Appreciate the usefulness of common prognostic scores applied in pneumonia in immunocompromised individuals. (5) Identification of the management difficulties in cases of pneumonia of the immunocompromised hosts. (6) Developing practical recommendations for the management of pneumonia in immunocompromised hosts based on the cause of immunosuppression.

Novelty and originality of research: for the first time in the Republic of Moldova, research on pneumonia in immunocompromised patients was conducted. The study evaluated the applicability and relevance of clinical severity scores in hospital conditions, analyzed the etiological structure of immunocompromised pneumonias based on the degree and cause of immunosuppression, and established the interrelations between prognostic factors and the unfavorable evolution of pneumonia in patients with compromised immunity.

Scientific problem addressed in the thesis: the results of the study have led to the development of diagnostic criteria and algorithms for pneumonia in immunocompromised hosts. The impact of the spectrum of investigations available at different healthcare stages on the management of pneumonia in immunocompromised individuals was emphasized.

SCUTARU Evghenia

**PREZENTAREA CLINICĂ ȘI DIAGNOSTICUL
PNEUMONIILOR LA IMUNOCOMPROMIȘI**

321.01 Boli interne (cu specificarea: Pulmonologie)

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: 05.03.2025
Hârtie ofset. Tipar digital
Coli de tipar: 2,4

Formatul hârtiei: A4
Tiraj: 50 ex.
Comanda nr. 20

Tipografia PRINT-CARO
m. Chisinău, str. Columna, 170
printcaro@gmail.com
tel. 069124696