

**Școala doctorală în domeniul Științe medicale**

Cu titlu de manuscris

*C.Z.U: 616.24-002-07:612.017(043.2)*

**Scutaru Evghenia**

**PREZENTAREA CLINICĂ ȘI DIAGNOSTICUL  
PNEUMONIILOR LA IMUNOCOMPROMIȘI**

**321.01 Boli interne (cu specificarea: Pulmonologie)**

**Teză de doctor în științe medicale**

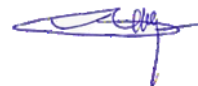
**Chișinău, 2025**

Teza a fost elaborată în cadrul Disciplinei de pneumologie și alergologie, Departamentul Medicină Internă, IP Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

### Conducător

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

semnătura



### Membrii comisiei de îndrumare:

Doina Rusu,  
dr. șt. med., conf. univ.

semnătura

Serghei Ghinda,  
dr. hab. șt. med., prof. cercetător

semnătura

Vitalie Bologa,  
dr. șt. med., conf. cercetător

semnătura



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.

semnătura



#### Membrii:

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

semnătura

Talmaci Cornelia,  
dr. șt. med., conf. univ.

semnătura

Șciuca Svetlana,  
dr. hab. șt. med., prof. univ., m.c. al AȘM

semnătura

Oancea Cristian,  
dr. hab. șt. med., prof. univ. (Romania)

semnătura

Rusu Doina,  
dr. șt. med., conf. univ.

semnătura

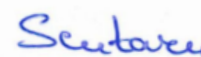


Cristian Oancea



Autor  
Scutaru Evghenia

semnătura



© Scutaru Evghenia, 2025

## Cuprins

|  |    |
|--|----|
| ADNOTARE .....   | 5  |
| АННОТАЦИЯ.....   | 6  |
| SUMMARY .....  | 7  |
| LISTA TABELELOR .....  | 8  |
| LISTA FIGURILOR .....  | 10 |
| LISTA ABREVIERILOR .....   | 11 |
| INTRODUCERE .....  | 13 |
| 1. PNEUMONIILE LA IMUNOCOMPROMIȘI – ASPECTE CLINICE ȘI EVOLUTIVE ....                                    | 18 |
| 1.1 Aspecte epidemiologice .....   | 18 |
| 1.2 Etiologia pneumoniilor la imunocompromiși .....  | 19 |
| 1.3 Elemente de patogenie și factorii de risc .....  | 21 |
| 1.3.1 Imunodeficiențe secundare .....  | 21 |
| 1.3.2 Factorii de risc .....   | 22 |
| 1.4 Aspecte clinico-evolutive și imagistice ale pneumoniilor la imunocompromiși.....                     | 23 |
| 1.4.1 Pneumoniile la persoanele HIV infectate .....  | 23 |
| 1.4.2 Pneumoniile la pacienții cu boli autoimune.....  | 29 |
| 1.4.3 Pneumoniile la pacienții cu malignități și chimioterapie.....                                      | 30 |
| 1.4.4 Pneumoniile la pacienții posttransplant .....  | 32 |
| 1.4.5 Comorbiditățile la pacienții imunocompromiși cu pneumonii .....                                    | 34 |
| 1.5 Imunosupresia în infecțiile virale (virusul gripal și SARS-CoV-2) .....                              | 35 |
| 1.6 Provocări în diagnosticul pneumoniilor la imunocompromiși .....                                      | 37 |
| 1.7 Predictorii evoluției fatale.....  | 39 |
| 1.8 Concluzii la capitolul 1 .....   | 42 |
| 2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE.....   | 43 |
| 2.1 Metodologia cercetării .....   | 43 |
| 2.2 Caracteristica lotului de studiu .....   | 43 |
| 2.3 Metodele de colectare a datelor .....  | 46 |
| 2.4 Metodele de prelucrare statistică .....  | 54 |
| 2.5 Concluzii la capitolul 2 .....   | 55 |
| 3. CARACTERISTICA CLINICO-PARACLINICĂ ȘI ASPECTE ETIOLOGICE ALE<br>PNEUMONIILOR LA IMUNOCOMPROMIȘI ..... | 57 |
| 3.1 Caracteristica pneumoniilor la imunocompromiși.....  | 57 |
| 3.1.1 Caracteristica generală a lotului de pacienți imunocompromiși cu pneumonii .....                   | 57 |
| 3.1.2 Aspectele clinice și de laborator ale pneumoniilor la imunocompromiși.....                         | 60 |
| 3.1.3 Caracteristica imagistică a pneumoniilor la imunocompromiși .....                                  | 65 |
| 3.2 Aspecte etiologice ale pneumoniilor la imunocompromiși.....  | 74 |

|  |     |
|--|-----|
| 3.3 Particularitățile pneumoniilor la persoanele imunocompromise față de persoanele imunocompetente..... | 82  |
| 3.4 Particularitățile pneumoniilor virale SARS-CoV-2 la pacienții imunocompromiși.....                   | 85  |
| 3.5 Particularitățile evolutive și imagistice ale pneumoniilor la persoanele HIV infectate.....          | 87  |
| 3.6 Concluzii la capitolul 3 .....   | 90  |
| 4. ASPECTELE EVOLUTIVE ALE PNEUMONIILOR LA IMUNOCOMPROMIȘI.....  | 91  |
| 4.1 Estimarea aplicabilității scorurilor prognostice în pneumoniile la imunocompromiși .....             | 91  |
| 4.2 Predictorii evoluției nefavorabile a pneumoniilor la imunocompromiși .....                           | 98  |
| 4.3 Concluzii la capitolul 4 .....   | 106 |
| 5. SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE .....   | 108 |
| 5.1 Limitele studiului.....  | 116 |
| CONCLUZII GENERALE.....  | 117 |
| RECOMANDĂRI PRACTICE .....   | 119 |
| REFERINȚE BIBLIOGRAFICE .....  | 121 |
| ANEXE.....   | 138 |
| DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII.....   | 142 |

## 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:** Studierea aspectelor etiologice ale pneumoniei la gazdele cu imunodeficit; Evidențierea particularităților clinice și paraclinice ale pneumoniilor la persoanele cu imunodeficit, în funcție de cauza imunosupresiei; Evaluarea rolului scorurilor prognostice în managementul pneumoniilor la imunocompromiși corelat cu severitatea bolii; 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 interrelațiile 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 Republica Moldova.

**Problema științifică soluționată în teză:** rezultatele studiului au permis elaborarea algoritmului de conduită medicală a pacientului imunocompromis cu pneumonie. 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 (pneumoniei la imunocompromiși) a permis elaborarea recomandărilor practice privind managementul pneumoniei la imunocompromiși.

**Implementarea rezultatelor științifice:** Recomandările practice sunt utilizate în secția Ftziopneumologie a IMSP IP “Chiril Draganiuc”, de asemenea, în secția Pneumologie a IMSP SCM “Sfântul Arhanghel Mihail” și în procesul didactic de pregătire a cadrelor medicale la Disciplina de 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 их 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; 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, 1 annexe. 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; Appreciate the usefulness of common prognostic scores applied in pneumonia in immunocompromised individuals; Identification of the management difficulties in cases of pneumonia of the immunocompromised hosts; 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 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.

## LISTA TABELELOR

|  |    |
|--|----|
| Tabel 2.1 Modalitatea de calcul a scorurilor SMART-COP, SMRT-CO, SCAP, IDSA/ATS, SOAR .....  | 53 |
| Tabel 3.1 Structura lotului de studiu PI (N=96) conform vârstei și genului .....   | 57 |
| Tabel 3.2 Distribuția pacienților cu HIV infecție în funcție de nivelul CD4 (N=44) .....   | 58 |
| Tabel 3.3 Rata comorbidităților la pacienții imunocompromiși cu pneumonii.....   | 59 |
| Tabel 3.4 Simptome prezentate de subiecții imunocompromiși (N=96).....   | 60 |
| Tabel 3.5 Semnele fizice ale pneumoniilor la subiecții imunocompromiși .....   | 62 |
| Tabel 3.6 Modificări hematologice la subiecții cohorței PI (N=96) .....  | 63 |
| Tabel 3.7 Modificările indicelor biochimici în cohorta PI (N=96) .....   | 64 |
| Tabel 3.8 Expresia imagistică a pneumoniei la imunocompromiși (N=96).....  | 65 |
| Tabel 3.9 Distribuția leziunilor pulmonare, obținute prin HRCT toracic, la pacienții imunocompromiși cu pneumonii (N=38) .....   | 66 |
| Tabel 3.10 Rezultatele comparării pattern-urilor imagistice la radiografia cutiei toracice și CT (N=38) .....  | 68 |
| Tabel 3.11 Grupele de antibacteriene administrate pacienților până la și după stabilirea diagnosticului de PI .....  | 71 |
| Tabel 3.12 Rata complicațiilor la subiecții cohorței PI (N=96) .....   | 73 |
| Tabel 3.13 Asocierile bacteriene, fungice și virale observate la pacienții cu PI.....  | 76 |
| Tabel 3.14 Evoluția parametrilor clinico-biologici la subiecții cohorței PI .....  | 82 |
| Tabel 3.15 Caracteristicile clinico-demografice ale cohortelor PI și PC .....  | 83 |
| Tabel 3.16 Caracteristicile radiologice ale cohortelor PI și PC.....   | 84 |
| Tabel 3.17 Modelul logistic de diferențiere a pneumoniilor la imunocompromiși.....   | 85 |
| Tabel 3.18 Caracteristicile clinice ale pneumoniei prin SARS-CoV-2 la persoanele imunocompromise .....   | 86 |
| Tabel 3.19 Caracteristicile clinice ale pneumoniei la subiecții imunocompromiși cu infecție HIV și fără HIV .....  | 88 |
| Tabel 3.20 Aspecte etiologice ale pneumoniei la subiecții imunocompromiși cu infecție HIV și fără HIV .....  | 89 |
| Tabel 4.1 Rata decesului și necesității VMI în diferite clase de risc ale scorurilor clasice de severitate evaluate la subiecții cohorței PI .....   | 92 |
| Tabel 4.2 Rata decesului și necesității VMI în diferite clase de risc ale scorurilor de severitate IDSA/ATS, SCAP, SMART-COP, SMRT-CO, SOAR, CAP-PIRO, ADROP evaluate la subiecții cohorței PI ..... | 93 |



|   |     |
|---|-----|
| Tabel 4.3 Evaluarea performanței scorului CURB65 în prognosticarea necesității aplicării VMI .....  | 95  |
| Tabel 4.4 Evaluarea performanței scorului CRB65 în prognosticarea necesității aplicării VMI..   | 95  |
| Tabel 4.5 Evaluarea performanței scorului PSI în prognosticarea necesității aplicării VMI .....   | 95  |
| Tabel 4.6 Evaluarea performanței scorului SMART-COP în prognosticarea necesității VMI .....   | 96  |
| Tabel 4.7 Evaluarea performanței scorului SMRT-CO în prognosticarea necesității VMI .....   | 96  |
| Tabel 4.8 Evaluarea performanței scorului IDSA/ATS în prognosticarea necesității aplicării VMI .....  | 96  |
| Tabel 4.9 Evaluarea performanței scorului SOAR în prognosticarea necesității VMI .....  | 97  |
| Tabel 4.10 Evaluarea performanței scorului CAP-PIRO în prognosticarea necesității VMI.....  | 97  |
| Tabel 4.11 Evaluarea performanței scorului SCAP în prognosticarea necesității VMI.....  | 97  |
| Tabel 4.12 Compararea AUC a scorurilor analizate (sunt prezentate valorile p).....  | 99  |
| Tabel 4.13 Evaluarea performanței scorului CURB65 în prognosticarea survenirii decesului...   | 100 |
| Tabel 4.14 Evaluarea performanței scorului CRB65 în prognosticarea survenirii decesului .....   | 100 |
| Tabel 4.15 Evaluarea performanței scorului PSI în prognosticarea survenirii decesului.....  | 100 |
| Tabel 4.16 Evaluarea performanței scorului SMART-COP în prognosticarea survenirii decesului .....   | 101 |
| Tabel 4.17 Evaluarea performanței scorului SMRT-CO în prognosticarea survenirii decesului   | 101 |
| Tabel 4.18 Evaluarea performanței scorului IDSA/ATS în prognosticarea survenirii decesului  | 101 |
| Tabel 4.19 Evaluarea performanței scorului SOAR în prognosticarea survenirii decesului.....   | 102 |
| Tabel 4.20 Evaluarea performanței scorului CAP-PIRO în prognosticarea survenirii decesului .....  | 102 |
| Tabel 4.21 Evaluarea performanței scorului SCAP în prognosticarea survenirii decesului .....  | 102 |
| Tabel 4.22 Caracteristicile clinice distinctive ale subiecților imunocompromiși cu pneumonii decedați versus supraviețuitori .....                            | 103 |
| Tabel 4.23 Caracteristicile managementului și rata complicațiilor în cazurile de pneumonii la subiecții imunocompromiși decedați versus supraviețuitori ..... | 104 |
| Tabel 4.24 Factori de risc pentru survenirea decesului în pneumoniile la imunocompromiși....  | 104 |
| Tabel 4.25 Caracteristici clinico-paraclinice distinctive ale subiecților PI ventilați versus neventilați .....   | 105 |
| Tabel 4.26 Caracteristicile managementului și rata complicațiilor a cazurilor PI ventilate versus neventilate.....  | 106 |
| Tabel 4.27 Predictorii aplicării VMI la pacienții imunocompromiși cu pneumonii .....  | 106 |

## LISTA FIGURILOR

|   |    |
|---|----|
| Figura 2.1 Design-ul studiului .....  | 45 |
| Figura 2.2 Algoritm de calcul al scorului PSI .....   | 52 |
| Figura 3.1 Cauzele imunosupresiei .....   | 58 |
| Figura 3.2 Repartizarea pacienților cu PI după grupe de severitate .....  | 60 |
| Figura 3.3 Pattern-urile imagistice detectate prin HRCT la pacienții imunocompromiși cu pneumonii .....           | 67 |
| Figura 3.4 Caracteristici imagistice ale pneumoniilor la pacienții cu polichimioterapie .....                     | 69 |
| Figura 3.5 Radiografia și imaginile HRCT cutiei toracice la pacienți HIV infectați cu pneumonii .....             | 70 |
| Figura 3.6 Germenii identificați în culturi de spută/ aspirat bronșic la pacienții cu PI (N=71) ....              | 74 |
| Figura 3.7 Spectrul de antibioretistență al agenților patogeni .....  | 77 |
| Figura 3.8 Pneumonie pneumocistică la o pacientă de 49 de ani cu HIV infecție .....                               | 79 |
| Figura 3.9 Pneumonie criptococică la o pacientă de 67 ani cu HIV infecție .....                                   | 79 |
| Figura 3.10 Pneumonie de etiologie mixtă (fungică, bacteriană) la un pacient cu corticoterapie sistemică .....    | 80 |
| Figura 3.11 Micobacterioză prin <i>Mycobacterium kansasii</i> la un pacient cu HIV infecție și sarcom Kaposi..... | 81 |
| Figura 3.12 Spectrul agenților patogeni în cohortele PI și PC .....   | 84 |

## LISTA ABREVIERILOR

|          |  |
|----------|--|
| AB       | astm bronșic   |
| ABT      | preparate antibacteriene   |
| ATS/IDSA | <i>American Thoracic Society/Infectious Disease Society of America</i>                 |
| AUC      | aria de sub curbă ( <i>Area Under Curve</i> )  |
| BAAR     | bacili acido-alcool-rezistenți   |
| BCR      | boală cronică renală   |
| BCV      | boală cerebro-vasculară  |
| BPOC     | bronhopneumopatie cronică obstructivă  |
| CMVh     | <i>Cytomegalovirus hominis</i>   |
| CPI      | cardiopatie ischemică  |
| DZ       | diabet zaharat   |
| EAB      | echilibrul acido-bazic   |
| ELISA    | reacție imunoenzimatică ( <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i> )                   |
| FCC      | frecvența contracțiilor cardiace   |
| FR       | frecvența respiratorie   |
| GMR      | germene multidrogrezistent   |
| HIV      | virusul imunodeficienței umane ( <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )                 |
| HRCT     | computer tomografia de rezoluție înaltă ( <i>High resolution computed tomography</i> ) |
| HSV      | <i>Herpes simplex virus</i>  |
| ICC      | insuficiență cardiacă congestivă   |
| IRA      | insuficiență respiratorie acută  |
| IRIS     | sindromul de reconstrucție inflamatorie imună  |
| IMC      | indicele masei corporale   |
| LAM      | <i>lateral flow urine lipoaribomannan assay</i>  |
| LBA      | lavaj bronhoalveolar   |
| LCR      | lichid cefalorahidian  |
| LDH      | lactatdehidrogenaza  |
| MAC      | <i>Mycobacterium avium complex</i>   |
| MBT      | <i>Mycobacterium tuberculosis</i>  |
| MDR      | multidrogrezistență bacteriană   |
| NTM      | micobacterii netuberculoase  |
| OMS      | Organizația Mondială a Sănătății   |
| PC       | pneumonie comunitară   |

|            |   |
|------------|---|
| PCP        | pneumonia pneumocistică   |
| PCR        | reație de polimerizare în lanț  |
| PCT        | procalcitonina  |
| PI         | pneumonii la pacienții imunocompromiși  |
| PSI        | <i>pneumonia severity index</i>   |
| RIF        | reație de imunofluorescență   |
| ROC        | <i>Receiver Operating Characteristic</i>  |
| RNL        | raportul neutrofile/limfocite   |
| SARS-CoV-2 | Sindromul respirator acut sever indus de coronavirus 2  |
| SATI       | secția de anestezie și terapie intensivă  |
| SDRA       | sindromul de detresă respiratorie a adultului   |
| SIDA       | sindromul imunodeficienței umane dobândite  |
| SpO2       | saturația periferică a oxigenului   |
| t°C        | temperatura corpului exprimată în grade Celsius   |
| TA         | tensiunea arterială (TAd - tensiunea arterială diastolică, TAs – tensiunea arterială sistolică) |
| TARV       | tratament antiretroviral  |
| TB         | tuberculoză pulmonară   |
| TCSH       | transplantul de celule stem hematopoietice  |
| VMI        | ventilație mecanică invazivă  |
| XDR        | rezistență microbiană extinsă   |

## INTRODUCERE

### **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 de persoane imunocompromise, 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. Cauzele care realizează imunosupresia severă sunt multiple. Tratamentele care induc imunosupresie (transplant de organe solide, transplant medular, boli de sistem) și chimioterapia antitumorală care cauzează alterarea sistemului imun, conduc la 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].

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 [7]. 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 pulmonare.

Actualmente majoritatea ghidurile 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 [8-10]. În același timp, diversitatea cauzelor imunocompromiterii, spectrul larg de complicații infecțioase cu manifestări atipice care pot surveni la gazda imunocompromisă, deseori 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 prognostice 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.

#### **Noutatea și originalitatea științifică:**

Au fost elucidate particularitățile prezentării și evoluției clinice ale pneumoniilor la imunocompromiși de nivelul unei instituții medicale republicane terțiare.

A fost analizată structură etiologică a pneumoniilor la imunocompromiși în dependență de gradul și cauza imunosupresiei, dar și antibioticorezistența microbiană.

A fost evaluată aplicabilitatea și relevanța scorurilor clinice de severitate a pneumoniilor la persoanele imunocompromise în condițiile serviciului medical din Republicii Moldova, au fost

stabilite interrelații între factorii de prognostic și evoluția nefavorabilă a pneumoniilor la pacienții cu imunitate compromisă.

Au fost elucidate particularitățile clinico-paraclinice, aspectele evolutive, tabloul etiologic ale pneumoniilor la imunocompromiși care le diferențiază de pneumoniile comunitare la imunocompetenți, dar și unele aspecte ale pneumoniilor la persoanele imunocompromise HIV infectate și fără HIV infecție.

**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 rezolvarea 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 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.

#### **Implementarea rezultatelor științifice:**

Recomandările practice sunt utilizate în secția Ftiziopneumologie a IMSP Institutul de Pneumologie “Chiril Draganiuc”, de asemenea 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 din IP USMF “Nicolae Testemițanu”.

#### **Aprobarea rezultatelor**

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

**Volumul și structura tezei:** Teza este scrisă în limba română cu titlu de manuscris. Teza este constituită din introducere, 5 capitole, concluzii și recomandări practice, referințe bibliografice (245 surse) și anexe. Lucrarea este ilustrată cu 48 tabele, 11 figuri și 1 anexă.

## Sumarul compartimentelor tezei

Compartimentul **Introducere** descrie actualitatea și importanța problemei abordate, scopul și obiectivele tezei, noutatea științifică a rezultatelor obținute, importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării, aprobarea rezultatelor și sumarul compartimentelor tezei.

**Capitolul 1** conține 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 ale 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 importanța aplicării unor scoruri prognostice de evaluare a pneumoniilor comunitare, în caz de aplicare a acestora la subiecții imunocompromiși cu pneumonii.

În **Capitolul 2** este descrisă modalitatea de formare a loturilor de studiu (96 subiecți imunocompromiși și 96 subiecți imunocompetenți). La fel, este prezentată modalitatea de colectare a datelor, volumul analizei datelor primare, precum și metodele statistice utilizate.

În **Capitolul 3** sunt descrise aspectele clinice, modificările radiologice și de laborator, precum și complicațiile survenite la subiecții imunocompromiși cu pneumonii. Este reflectat tratamentul antibacterian până la stabilirea diagnosticului și după confirmarea acestuia. Sunt prezentate corelațiile dintre gradul de severitate al indicatorilor clinici, imagistici și de laborator cu tergiversarea acordării îngrijirilor medicale calificate, termenii de stabilizare clinică și de spitalizare ai subiecților imunocompromiși cu pneumonii. Contrapunerea semnelor clinico-radiologice în pneumoniile la imunocompromiși cu cele din pneumoniile la imunocompetenți a evidențiat șase caracteristici distinctive dintre acestea, în baza cărora a fost dedus un model (ce include 6 indicatori) de screening al subiecților cu pneumonii în vederea identificării precoce a cazurilor de pneumonii la imunocompromiși. Sunt descrise modificările imagistice obținute prin tomografie computerizată de rezoluție înaltă (HRCT) la subiecții imunocompromiși cu pneumonii.

În **Capitolul 4** este reflectată analiza și identificarea factorilor cu potențial prognostic pentru survenirea decesului, necesitatea aplicării ventilației mecanice invazive și apariția complicațiilor. Este analizată aplicabilitatea scorurilor existente (SCAP, ADROP, IDSA/ATS, SOAR, CAP-PIRO, SMART-COP, SMRT-CO, CURB65, CRB65 și PSI) în prognosticarea evoluției nefaste (survenirea decesului sau necesitatea în VMI) în cazurile de pneumonii la imunocompromiși.



În **Capitolul 5** este prezentată sinteza rezultatelor obținute, analiza rezultatelor obținute în studiu confruntate cu opiniile și evidențele expuse în literatura de specialitate.

Concluziile generale și recomandările includ concluziile teoretice și recomandările practice, care rezultă din constatările și argumentele fundamentate din punct de vedere științific reflectate în cercetare.

## 1. PNEUMONIILE LA IMUNOCOMPROMIȘI – ASPECTE CLINICE ȘI EVOLUTIVE

Infecțiile pulmonare reprezintă o cauză majoră de morbiditate și mortalitate la pacienții imunocompromiși [2, 3, 11-13]. Numărul pneumoniilor la gazdele imunocompromise este în continuă creștere datorită utilizării tot mai frecvente a tratamentelor imunosupresive și a chimioterapiei antitumorale [8, 12].

Deficitul imun apare atunci, când una sau mai multe componente ale sistemului imun prezintă dereglări funcționale sau de structură. Imunodeficiența apare primar, ca urmare a unui defect genetic în componentele sistemului imun sau secundar unor cauze cunoscute, precum tratamentul cu corticosteroizi sistemici sau alte medicamente imunosupresive (la pacienții cu transplant de organe solide, transplant medular, boli de sistem), chimioterapia antitumorală, hemopatiile maligne etc. Cea mai cunoscută imunodeficiență secundară este HIV/SIDA [3, 6, 8, 14, 15].

### 1.1 Aspecte epidemiologice

OMS estimează că 38 milioane de persoane sunt HIV infectate în întreaga lume [16]. În SUA se estimează că ar fi 2,7% (8 mln) de persoane imunocompromise de diverse cauze (HIV, chimioterapie, medicamente imunosupresoare), dintre care 1,1 mln sunt pacienți HIV infectați [17]. Și în Republica Moldova infecția HIV este o problemă majoră de sănătate publică, numărul cazurilor noi fiind în continuă creștere. În 2021 au fost înregistrate cumulativ 15128 cazuri de infecție cu HIV, dintre care 779 cazuri noi de infecție cu virusul imunodeficienței umane și la 206 persoane a fost confirmat stadiul SIDA (sindromul imunodeficienței umane dobândite) [18].

Pneumonia este o complicație frecventă la bolnavii cu imunodeficit sever, survenind la circa 15% dintre persoanele cu transplant de organe solide și la peste 50% dintre HIV infectați [7, 19]. În funcție de tipul imunosupresiei, incidența pneumoniilor variază: 5% la pacienții după chimioterapie pentru cancer pulmonar și 30% pentru leucemie acută [20, 21], 30% cazuri pneumonii după transplant pulmonar, 5% după transplant renal [22]. Toate tipurile de imunosupresie sunt factori de risc pentru pneumonia bacteriană, iar 1 din 5 pacienți spitalizați pentru pneumonie comunitară este imunocompromis [10].

Până la moment există puține date care ar reflecta incidența reală a infecțiilor pulmonare la imunocompromiși. În baza unui studiu realizat la nivel mondial (2018), 18% din cei 3502 pacienți înrolați din 54 de țări au avut cel puțin un factor de risc pentru imunosupresie, cele mai frecvente cauze fiind: corticoterapie de lungă durată (45%), malignități hematologice (25%) și chimioterapie (22%) [10].

Cea mai frecventă complicație infecțioasă la pacienții cu leucemie supuși chimioterapiei este pneumonia (de la 13% la 31% cazuri), cu o rată a mortalității de 25-45% [20, 23, 24].

Într-o altă abordare, în cadrul unei cercetări pe 6934 pacienți spitalizați cu pneumonii, Yang et al. au observat că în 30% cazuri pneumoniile s-au dezvoltat la gazdele imunocompromise. Cauzele de imunosupresie au fost variate: neoplazii (68%), corticoterapie sistemică de lungă durată și tratament biologic (32,8%), tratamente imunosupresoare posttransplant (6%), infecție HIV (2%), iar 9% din pacienți au prezentat mai mult de un factor de imunodeficiență [25].

Importanța infecțiilor respiratorii la gazdele imunocompromise este dictată și de mortalitatea înaltă. Pneumonia este asociată cu o rată majoră de mortalitate, atât pe termen scurt, cât și pe termen lung, în rândul persoanelor imunodeprimite. Într-un studiu s-a constatat că aceasta este asociată cu o mortalitate de 6,5% în timpul spitalizării și cu o mortalitate de circa 13%, 23% și 31% la 30 de zile, 6 luni și, respectiv, 1 an de la externare [26]. Mortalitatea generală prin pneumonie comunitară (PC) poate fi de la 5% la peste 30% și este mai mare în cazul leucopeniei și a bolilor neoplazice asociate [27]. Pneumoniile virale au o evoluție severă, cu o letalitate înaltă, la bolnavii cu transplant de măduvă osoasă, ce ar constitui 50%.

La pacienții HIV infectați cu pneumonie pneumocistică (PCP), mortalitatea este de 7% în general și de 60% la pacienții care au fost intubați. La pacienții imunocompromiși neinfecțați HIV cu PCP, mortalitatea generală a fost de 39% și de 66% în rândul pacienților intubați [28].

Corticoterapia sistemică, utilizată timp îndelungat, induce imunosupresia severă cu creșterea riscului de infecții pulmonare [29]. Rata mortalității de până la 45% din infecții pulmonare a fost raportată la pacienții cu boli reumatice tratați cu corticosteroizi sistemici pe termen lung, cu creștere până la 93% în cazul celor, care necesită ventilație mecanică [30].

## **1.2 Etiologia pneumoniilor la imunocompromiși**

Pneumonia rămâne a fi o cauză principală de morbiditate și mortalitate și una dintre cele mai frecvente cauze de internare în spitale a persoanelor infectate cu HIV la nivel mondial [11]. La imunocompromiși infecțiile pulmonare sunt cauzate, în special, de agenți condiționat patogeni, microorganisme slab virulente, incapabile să învingă mecanismele de apărare normale. Spectrul germenilor cauzali este mult mai variat la imunocompromiși în comparație cu pacienții imunocompetenți: bacterii, viruși, fungi și paraziți [8, 31, 32].

Incidența unor complicații pulmonare la pacienții HIV infectați s-a modificat mult odată cu aplicarea pe scară largă a terapiei antiretrovirale (TARV). Astfel, în regiunile unde TARV este administrat la marea majoritate a bolnavilor cu SIDA, incidența unor astfel de manifestări precum sarcomul Kaposi sau pneumonia prin *Pneumocystis jiroveci* s-a redus mult [33, 34].

Structura etiologică a pneumoniilor la persoanele cu SIDA poate varia în dependență de numărul limfocitelor T (CD4+): când depășește 200/ $\mu$ l - cei mai frecvenți agenți patogeni sunt *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Mycobacterium*

*tuberculosis*. În cazurile cu numărul T-helperilor (CD4+) sub 200/ $\mu$ l, la patogenii menționați se asociază și alte bacterii (*Streptococcus viridans*, enterococi, *Pseudomonas aeruginosa*, tulpini intraspitalicești de germeni multidrogrezistenți), *Pneumocystis jiroveci*, *Aspergillus spp.*, micobacteriile netuberculoase, virusurile, mai frecvent cele din familia Herpesviridae - *Herpes simplex virus* (HSV), *Varicella-Zoster virus*, *Cytomegalovirus hominis* (CMVh), *Epstein-Barr virus*. În peste 20% cazuri pneumoniile sunt provocate de infecții mixte [35-37]. Factori de risc majori pentru pneumonii sunt numărul scăzut de celule CD4, neadministrarea tratamentului antiretroviral, fumatul, consumul de droguri și hepatitele cronice infecțioase [35].

Într-un studiu observațional prospectiv, care a inclus 331 de cazuri consecutive de pneumonii la pacienții infectați cu HIV din Spania, Cillóniz și colab. [38] au descris etiologia microbiană la această populație. Conform acestei cercetări, *Streptococcus pneumoniae* a fost izolat în 30%, *Pneumocystis jiroveci* 13%, etiologie mixtă 11%, virusuri respiratorii 5%, *Haemophilus influenzae* 2% și *Staphylococcus aureus* 2%. Infecția HIV în 83% cazuri a fost diagnosticată anterior internării, dintre care 51% urmau TARV, iar 17% au fost diagnosticați primar.

Într-un alt studiu efectuat în Brazilia [39], unde majoritatea pacienților administrau TARV neregulat sau refuzau acest tratament, cauza pneumoniilor a fost confirmată în 64% cazuri, agenții patogeni având o frecvență diferită: *Pneumocystis jiroveci* (36%), *Mycobacterium tuberculosis* (20%), *Streptococcus pneumoniae* și *Rhinovirus* (câte 15%), virusul gripal (10%), *Mycoplasma pneumoniae* (8%), și *Chlamydia pneumoniae* (5%). Infecțiile mixte au fost raportate în 34% dintre cazuri. Aceste 2 cercetări demonstrează etiologii variate ale pneumoniilor la HIV infectați în funcție de administrarea sau neadministrarea terapiei antiretrovirale.

În 2018, Di Pasquale și colegii [10], în cadrul unui studiu multicentric, au evidențiat că cel mai frecvent agent etiologic al pneumoniilor atât la pacienții imunocompetenți, cât și la cei imunocompromiși, este *Streptococcus pneumoniae*, urmat de *Pseudomonas aeruginosa* și *Staphylococcus aureus* la pacienții cu imunitatea suprimată de diverse cauze. Alte infecții frecvente au fost cauzate de: *Nocardia spp.*, micobacterii netuberculoase (NTM), *Pneumocystis jiroveci*, *Aspergillus fumigatus* și virusuri, alții decât virusul gripal. Infecțiile fungice, cum ar fi prin *Candida spp.* și *Aspergillus fumigatus*, au o incidență mai înaltă la pacienții neutropenici cu neoplazii hematologice. Infecțiile virale, în special, cu virusul respirator sincițial, au fost depistate mult mai frecvent la recipienții de transplant pulmonar sau medular.

Spectrul infecțiilor bacteriene variază în dependență de tipul defectelor imune subiacente. Bacteriile gram-negative (în special *Pseudomonas aeruginosa* și *Klebsiella pneumoniae*) prevalează la pacienții cu neutropenie indusă de chimioterapie și la pacienții cu leucemie (la care este scăzut numărul de neutrofile sau este compromisă funcția lor). Bacteriile încapsulate (de exemplu, *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae*) afectează mai frecvent pacienții

cu mielom multiplu sau leucemie limfocitară cronică (prezența defectelor cantitative și funcționale ale imunoglobulinelor). *Legionella pneumophila* este mai frecvent detectată la pacienții cu limfom (care au defecte ale limfocitelor T) [40].

Infecțiile pulmonare de etiologie virală, de asemenea, au o rată înaltă de morbiditate și mortalitate la pacienții cu imunodeficite severe, fiind mai frecvente la pacienții cu leucemii și limfoame, deseori asociate cu imunosupresia celulară, mai rar cu neutropenia. Cele mai frecvente sunt virusurile din familia Herpesviridae (*Herpes simplex virus*, *Varicella-Zoster virus*, cytomegalovirus, *Epstein-Barr virus*). Pneumoniile au o evoluție severă cu o letalitate înaltă de până la 50% la bolnavii cu transplant de măduvă osoasă [41]. Infecțiile virale la imunocopromiși implică și metapneumovirusul uman, virusul respirator sincițial, adenovirusul, virusul gripei și al paragripei, picornavirushi [8, 42]. La imunocompromișii cu HIV, precum și la persoanele cu transplant de organe și tratament imunosupresiv, citomegalovirusul uman poate produce o infecție oportunistă severă [43-45].

Imunosupresia crește riscul infecțiilor bacteriene tuberculoase și nontuberculoase [8, 46]. Boala pulmonară cauzată de NTM la persoanele HIV infectate apare atunci, când infecția HIV nu este tratată și nivelul CD4 este scăzut. Cele mai frecvente micobacterii atipice sunt *Mycobacterium avium complex* (MAC) și *Mycobacterium kansasii* [34].

### **1.3 Elemente de patogenie și factorii de risc**

#### **1.3.1 Imunodeficiențe secundare**

Mecanismele prin care se realizează imunosupresia secundară sunt diverse, unul dintre cele mai importante fiind neutropenia (numărul absolut al neutrofilelor sub 500/ $\mu$ l sau sub 1000/ $\mu$ l, la bolnavii cu predictorii de micșorarea în următoarele 24-48 ore a numărului neutrofilelor până la 500/ $\mu$ l). Cauzele mai frecvente ale neutropeniei sunt efectul mielosupresiv al tratamentelor antitumorale și antivirale, transplantul medular, SIDA. Neutrofilele au un rol major în apărarea gazdei de bacteriile extracelulare, în special cele încapsulate, care sunt opsonizate și ulterior fagocitate. Riscul de contractare al infecțiilor crește la persoanele cu neutropenie severă (<100/ $\mu$ l) și îndelungată (>5 zile). La pacienții cu mielosupresie (reacție adversă a tratamentelor citostatice) se atestă neutropenia, anemia, limfopenia și trombocitopenia, ceea ce implică și dereglarea imunității umorale, compromiterea protecției mucoaselor ce determină majorarea riscului pentru infecții [14, 15, 47].

Imunosupresia fără neutropenie rezultă, în special, din tratamentele supresive (de rând cu sindromul de imunodeficit achiziționat). Corticosteroizii sistemici (în doză zilnică >10 mg prednisolon sau doza cumulativă >700 mg prednisolon), anticonvulsivantele (ex. lamotrigina, fenitoina), chimioterapicele (ciclofosfamida), imunosupresoarele (azatioprina, ciclosporina,

tacrolimusul), terapia biologică (rituximab, tocilizumab) induc imunosupresia prin scăderea răspunsului imun celular și anergie, scăderea citokinelor proinflamatorii, compromis fagocitoza și chemotactismul, cauzează limfopenie și neutropenie [14, 15, 48].

Glucocorticosteroizii au un rol important în patogenia pneumoniei, datorită supresiei funcției fagocitare a macrofagelor alveolare și a neutrofilelor, a diminuării celulelor inflamatorii în zonele de infecție și a modificărilor în prezentarea antigenului și mobilizarea limfocitelor. Aceste efecte cresc riscul de infecții bacteriene și fungice (inclusiv cele cauzate de *Pneumocystis jiroveci*, *Nocardia* spp și *Aspergillus* spp) și riscul unor infecții prin virusuri herpetice (de exemplu CMVh, virusul varicelo-zoster) [49].

Deficitul imun posttransplant de organe este cauzat de imunosupresia medicamentoasă, crescând riscul de pneumonii sau reactivarea unor infecții latente (CMVh, TBC, HSV) în primele 6 luni după transplant. După transplantul medular, datorită granulocitopeniei secundare chimioterapiei, în primele 30 zile, există riscul de septicemii, infecții pneumococice și infecții fungice [50-52].

Virusul imunodeficienței umane (HIV) distruge progresiv mecanismele de apărare ale gazdei și determină, după un interval de timp variabil (2-15 ani), instalarea sindromului de imunodeficiență dobândită. Infecția HIV determină supresia imunității adaptative și a celei înnăscute, modificări majore fiind exprimate în răspunsul imun celular, care rezultă din distrugerea limfocitelor T CD4 infectate, celule de bază în răspunsul imun celular, dar și umoral. Are loc reducerea producerii de IL-2 cu rol important în proliferarea limfocitară și în activarea limfocitelor T citotoxice. În infecția HIV are loc scăderea numărului de limfocite T helper cu 50 celule/mm<sup>3</sup>/an până la stadiul SIDA, în care valorile vor scădea până sub 100 celule/mm<sup>3</sup>; din acest motiv pacienții cu HIV sunt foarte vulnerabili la infecții, inclusiv cu germeni oportuniști [15, 34, 53].

În hemopatiile maligne (leucemia limfocitară cronică, mielom multiplu, limfoame) imunosupresia celulară este determinată de chimioterapie și proliferarea leucocitelor imature nefuncționale care concurează cu celulele normale pentru nișe fiziologice medulare [15].

Celulele canceroase pot produce TGF- $\beta$  (*transforming growth factor* - factorul de transformare a creșterii), care determină scăderea proliferării limfocitelor T, cauzând un răspuns imun celular defectuos. Imunosupresia în malignități poate rezulta din radio- și chimioterapie, cu predispunerea la complicații infecțioase sau apariția altui tip de cancer [15].

### **1.3.2 Factorii de risc**

Riscul pentru contractarea pneumoniei este determinat atât de starea de imunosupresie, cât și de alte condiții.

Astfel, factori de risc majori pentru pneumonii la HIV infectați sunt numărul scăzut de limfocite T CD4, neadministrarea tratamentului antiretroviral, fumatul, consumul de droguri și

hepatitele cronice infecțioase [34, 35]. Dezvoltarea pneumoniei bacteriene este determinată și de bolile preexistente și tratamentul lor, de multiplele manopere medicale invazive, prezența tuburilor endotraheale, sondelor nazogastrale, cateterelor intravenoase care lezează barierele de protecție, favorizând infectarea organismului cu tulpini ce colonizează mucoasele și tegumentele [47]. Comorbiditățile (diabetul zaharat, ciroza hepatică, insuficiența renală cronică) cresc susceptibilitatea la infecții și contribuie la o imunosupresie relativă prin fagocitoză defectuoasă și scăderea chemotactismului [14].

Într-un studiu prospectiv, predictorii pentru pneumonia bacteriană au fost: debutul acut ( $\leq 5$  zile de la apariția simptomelor), profilaxia cu co-trimoxazol și nivelul proteinei C reactive  $\geq 22$  mg/dL, și coinfectia cu virusul hepatitei C, iar predictorii ai pneumoniei pneumocistice au fost: fumatul, nivelul leucocitelor  $\leq 4 \times 10^{12}/L$ , LDH  $\geq 598$  U/L și prezența infiltrațiilor pulmonare multilobare [38].

#### **1.4 Aspecte clinico-evolutive și imagistice ale pneumoniilor la imunocompromiși**

Simptomele și semnele clinice caracteristice pneumoniei pot fi absente sau mai puțin exprimate la gazdele imunodeprimite. Dispneea, tusea mai frecvent seacă, hemoptizia și febra contribuie la diagnosticul infecțiilor pulmonare, dar rolul lor de diferențiere a unui tip de infecție față de altul nu a fost pe deplin studiat [54, 55]. Manifestările clinice ale infecției de căi respiratorii superioare pot preceda pneumoniile virale și cele bacteriene. În cazul proceselor infecțioase diseminate se vor remarca și simptomele generale cum ar fi: scădere ponderală, astenie, transpirații. Diversitatea etiologică a infecțiilor respiratorii poate genera situații, în care diagnosticul diferențial al acestora să constituie o adevărată provocare pentru clinician [56].

Epidemiologia și tabloul clinic ale infecțiilor oportuniste sunt dependente de gradul de imunosupresie (prezența sau lipsa neutropeniei), fiind diferite la pacienții cu infecție HIV/SIDA și la imunocompromiși fără infecția HIV [32, 57, 58].

##### **1.4.1 Pneumoniile la persoanele HIV infectate**

Plămânul este printre organele cel mai frecvent afectate la persoanele imunocompromise din infecția HIV. Astfel, 70% dintre bolnavii HIV pozitivi dezvoltă cel puțin o complicație pulmonară pe parcursul evoluției sindromului de imunodeficiență achiziționată [59, 60].

Afecțiunile pulmonare asociate SIDA sunt variate, predominante fiind infecțiile respiratorii și neoplaziile.

Pneumonia este o complicație frecventă la bolnavii cu imunodeficit sever, survenind la peste 50% dintre HIV infectați [58]. Spectrul etiologic al infecțiilor pulmonare este vast, incluzând: bacterii, virusuri, fungi, paraziți, micobacterii netuberculoase și tuberculoase, în timp ce sarcomul Kaposi este cea mai frecventă neoplazie la acești pacienți [61].

Ramirez J.A. și colegii [14] au divizat asocierea dintre infecția HIV și pneumonia comunitară în 3 clase, în dependență de gradul de imunosupresie exprimat prin nivelul CD4: 1. persoanele cu numărul limfocitelor T (CD4+) > 500 celule/ $\mu$ l sunt cu risc scăzut de pneumonie; 2. pacienții cu un număr de T-helperi (CD4+) între 500 și 200 de celule/ $\mu$ l. Acești pacienți prezintă un risc crescut de dezvoltare a pneumoniei, dar nu sunt considerați imunocompromiși, deoarece agenții etiologici sunt germeni patogeni de bază pentru pneumonia comunitară, cum ar fi *Streptococcus pneumoniae*. 3. Persoanele cu un număr de limfocite T (CD4+) < 200 celule/ $\mu$ l. Acești pacienți prezintă risc crescut de pneumonie cauzată de germeni oportuniști, cum ar fi *Pneumocystis jirovecii*, fiind considerați pacienți imunocompromiși cu pneumonie.

Analiza retrospectivă efectuată de Mănuță et al., care a inclus 121 pacienți cu HIV și boli pulmonare infecțioase netuberculoase, a evidențiat că infecțiile respiratorii reprezintă 13,5% din bolile pulmonare la persoanele cu infecția HIV, cele mai multe infecții au fost înregistrate la pacienții cu nivelul limfocitelor T CD4 sub 300 celule/ $\mu$ l. Spectrul etiologic și evoluția clinicobiologică au fost similare cu cele ale gazdelor imunocompetente [62].

Manifestările clinice ale pneumoniei la imunocompromiși sunt modeste. Atât agenții patogeni obișnuiți, cât și cei condiționat patogeni, tind să producă manifestări clinice și radiologice similare. Diagnosticul infecțiilor oportuniste este deseori dificil. În pofida progreselor realizate în domeniul microbiologiei, confirmarea etiologică a pneumoniilor la pacienții cu statut HIV pozitiv se reușește doar în aproximativ 50% din cazuri. Spectrul bacterian este similar la HIV infectați și la pacienții imunocompromiși neinfecțați [38].

Pneumoniile bacteriene sunt de 10-20 ori mai frecvente la persoanele care trăiesc cu HIV comparativ cu populația generală [11, 35, 63]. Actualmente, datorită utilizării tratamentului antiretroviral rata infecțiilor bacteriene respiratorii a scăzut semnificativ [64, 65], dar pneumonia asociată cu infecția HIV rămâne cea mai frecventă cauză de internare în spital, cu până la 90 de cazuri la 1000 de persoane anual [11, 66, 67].

Cei mai frecvenți agenți cauzali sunt *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae* (25% din infecții în general), mai puțin frecvenți sunt: *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus viridans* și *Staphylococcus aureus*. Aspectul radiologic al pneumoniei bacteriene asociate cu HIV este similar cu cel al persoanelor fără infecție HIV. Majoritatea pneumoniilor cauzate de pneumococi sau *H.influenzae* este exprimată radiologic prin consolidare pulmonară unilaterală, segmentară sau lobară, ocazional însoțită de revărsat pleural. Frecvența modificărilor radiologice depinde de agentul patogen bacterian care stă la baza acesteia. De exemplu, pneumonia prin *H. influenzae* poate prezenta și infiltrate interstițiale sau mixte (interstițiale-alveolare), fiind dificil de diferențiat de pneumonia pneumocistică.



Pacienții infectați cu HIV în infecțiile pneumococice pot prezenta bacteriemii și pneumonii extinse cu evoluție gravă în 15-25% [68, 69], prin aceasta argumentându-se necesitatea testelor urinare pentru *Str.pneumoniae* și a hemoculturilor.

Tomografia computerizată are o sensibilitate mai mare comparativ cu radiografia cutiei toracice în diagnosticul pneumoniilor la imunocompromiși, deseori, determinându-se consolidări segmentare sau lobare, în cazuri mai rare – pattern interstițial cu noduli centrilobulari. Diagnosticul etiologic al pneumoniilor bacteriene la gazdele imunocompromise, de regulă este dificil, fiind utilizate de rutină hemocultura și sputocultura care de cele mai multe ori sunt negative sau dificil de interpretat.

La cei imunocompromiși sever deseori sunt evidenți agenți infecțioși, neobișnuiți pentru infecțiile comunitare la imunocompetenți, precum *Nocardia* și *Rhodococcus*. Conform rezultatelor unor studii, la HIV-infectați cu CD4 sub 100 celule/ $\mu$ l incidența infecțiilor cu *Nocardia* este mai mare de peste 140 ori vs populația generală [70].

De asemenea, fungii sunt agenți cauzali majori ai infecțiilor oportuniste la pacienții imunocompromiși, care prin diseminare progresează până la infecții sistemice (pneumocistoză, criptococoză, histoplasmoză, talaramicoză etc.) [71].

Pneumonia prin *Pneumocystis jirovecii* (PCP), boala care deseori definește SIDA la HIV infectați, survine la un nivel al limfocitelor T-helper (CD4 +) sub 200 celule/ $\mu$ l. Răspunsul imun în infecția cu *P.jirovecii* implică interacțiunea limfocitelor T, macrofagelor alveolare, neutrofilelor, care facilitează eradicarea infecției. Replicarea pneumocistului este asociată de producerea unui exsudat alveolar, urmat de pneumonită interstițială. Pe măsura progresării bolii, trofozoizi și detritul celular se acumulează în alveole până la obliterarea lor. Are loc dereglarea sintezei surfactantului, scăderea difuziunii gazoase, cu instalarea insuficienței respiratorii [72, 73].

Manifestările clinice și radiologice nu sunt patognomonice pentru pneumonia pneumocistică. Mai frecvent, pneumonia pneumocistică are un debut subacut, cu dispnee progresivă, tuse seacă și febră sau subfebrilitate. La majoritatea pacienților, se atestă o scădere ponderală importantă. Insuficiența respiratorie progresează rapid, cu deteriorarea stării generale [74, 75]. Circa 7% dintre bolnavii cu pneumonie pneumocistică pot fi asimptomatici, unii prezintă un tablou radiologic discret (sunt recunoscute pneumoniile radiologic-negative prin *P.jirovecii* la imunocompromiși) [74, 76].

Expresia imagistică a PCP poate fi foarte diversă. Cele mai frecvente pattern-uri sunt: nodular (opacități nodulare multiple nesistemizate, care confluează, formând zone de condensare omogenă, alternate cu zone de țesut pulmonar normal – aspect în mozaic); leziuni tip „sticlă mată”, cu distribuție omogenă (atenuare difuză, bilaterală, pe fonul căreia se vizualizează structurile vasculare și bronșice, cu afectarea preponderentă a lobilor superiori, segmentelor apicale ale

lobilor inferiori); pattern interstițial, caracterizat prin opacități liniare septale și nonseptale, asociate sau nu cu arii de sticlă mată și consolidări [61]. Mai rar, se atestă cavități (pneumatocele sau chisturi), noduli excavați, limfadenopatii mediastinale/hilare [75, 77]. Fungul nu poate fi izolat pe medii de cultură, pentru un diagnostic pozitiv sunt necesare: microscopia sputei cu colorațiile Wright-Giemsa, Papanicolau, sau Gram-Weigert cu decelarea trofozoizilor sau prin determinarea chisturilor, care pot fi colorate prin metoda Gomori – Grecott, cu toluidină blue O sau calcofluor alb. Sensibilitate mai mare are lavajul bronhoalveolar (LBA) și biopsia pulmonară (>90%), comparativ cu examenul sputei (40-90%). O altă metodă cu specificitatea și sensibilitate mai înaltă este reacția de imunofluorescență (cu anticorpi monoclonali fluorescenți) din probele de spută indusă și LBA, se pot determina atât formele chistice, cât și trofozoide. Pentru confirmarea PCP este utilă și testarea markerilor serologici, biologici: S-adenosylmethionine, LDH, (1R3)-b-D-glucan. PCR rămâne o metodă de perspectivă pentru decelarea pneumocistului [73, 78].

*Cryptococcus neoformans* serotip A poate cauza infecții la imunocompromiși, inclusiv la pacienții infectați cu HIV. Radiologic criptococoza se prezintă prin consolidări alveolare, limfadenopatie hilară, noduli pulmonari, mai des multipli. La pacienții cu SIDA cu imunodeficit sever (CD4+ sub 100 celule/ $\mu$ l) sunt remarcate mai des infiltrațiile interstițiale, limfadenopatia, astfel apărând dificultăți de diferențiere a criptococozei pulmonare cu pneumonia pneumocistică [61].

Criptococoza se confirmă prin detectarea fungului în țesuturi sau în fluide, prin cultura pozitivă, obținută din sânge, LCR, spută, lavaj bronhoalveolar sau urină, materialul din leziunile cutanate. Se utilizează medii de cultură speciale pentru fungi: agar-agar de dextroză Sabaraud fără cicloheximidă. Coloniile apar în timp de 2-5 zile, dar creșterea poate fi mai întârziată în probele cu organisme puține. *C.neoformans* uneori se poate detecta în prelevatele biologice prin microscopie directă, prin vizualizarea capsulei. Levurile rotunde/ovale apar înconjurată de o capsulă, care se colorează intens cu mucicarmină (metoda Mayer), în culoare trandafirie. Într-un frotiu colorat cu tuș (cerneală de India) celulele levurice apar înconjurată de un halou clar (capsula groasă), cu excepția celulelor cu înmugurire. Alte colorații utile includ alcian albastru, Gomori metenamină argint, acid periodic Schiff (PAS) și Masson-Fontan argint. În țesutul biopsat se văd levurile încapsulate cu dimensiunile 5-10 micrometri. În țesuturi *C.neoformans* se mai poate identifica și prin imunofluorescență. Un test de aglutinare sau ELISA poate detecta antigenele capsulare ale *C.neoformans* în sânge, în LCR sau în urină. Acest test nu poate fi pozitiv în formele localizate ale bolii (de exemplu, la nivel pulmonar). Metodele serologice nu sunt utile, deoarece anticorpii sunt adesea detectați și la sănătoși [78, 79].

Candidoza este termenul utilizat pentru infecțiile cauzate de levuri din genul *Candida spp.*

În ciuda potențialului mare de virulență, *Candida spp.* poate coloniza tractul respirator la aproximativ jumătate din persoanele sănătoase (majoritatea acestora fiind asimptomatici) și poate fi izolat în spută la 20-55% dintre aceștia. Compromiterea sistemului imunitar poate duce la multiplicarea *Candida spp.* cu apariția de infecții oportuniste. Diagnosticul de candidoză pulmonară este de multe ori controversat. Izolarea *Candida spp.* în probele biologice de la nivelul tractului respirator are o specificitate scăzută și o valoare predictivă pozitivă scăzută pentru diagnosticul pneumoniei candidozice, fiind frecvent interpretată drept colonizare. Pentru confirmarea pneumoniei candidozice este necesară efectuarea unei biopsii pulmonare care să confirme invazia fungică la acest nivel, dar examenul histologic nu reprezintă o metodă obișnuită de gestionare a pacienților cu suspiciune de infecție cu *Candida spp.* [80-82].

Infecțiile pulmonare de etiologie virală, de asemenea, au o rată înaltă la pacienții cu imunodeficit sever din infecția HIV. Cele mai frecvente sunt virusurile din familia *Herpesviridae* (*Herpes simplex virus*, *Varicella-Zoster virus*, cytomegalovirus, *Epstein-Barr virus*), dar și virusul gripal, paragripal, rinovirusul. Pneumoniile au o evoluție severă, cu o mortalitate înaltă.

Infecția cu cytomegalovirus dezvoltată la un pacient HIV infectat definește SIDA, de obicei, la pacienții cu număr foarte scăzut de celule CD4+ (<50 celule/ $\mu$ l). Poate evolua cu pneumonii interstițiale, cu un prognostic nefavorabil. Leziunile pulmonare pot fi exprimate imagistic prin: infiltrații alveolare și interstițiale, noduli și îngroșări ale pereților bronșici [83]. Cea mai frecventă manifestare a infecției cu CMVh este retinita (în 85% din toate cazurile) și se caracterizează prin necroza hemoragică a retinei. Alte manifestări ale infecției cu CMVh sunt enterocolita, gastrita, esofagita, hepatita, encefalita [84, 85].

Un diagnostic pozitiv poate fi stabilit în baza semnelor, simptomelor clinice și prin evidențierea CMVh în ser sau bioptat (prin PCR). PCR ne permite și evaluarea ADN-emiei. Un test diagnostic de perspectivă este testul QuantiFERON-CMV [84, 86].

Parazitozele pulmonare la HIV-infectați mai frecvent sunt prin *Toxoplasma gondii*, *Strongyloides stercoralis*, *Cryptosporidium* și *Microsporidium*. Cea mai frecventă pneumonie parazitară este prin *T.gondii*. Deși encefalita este prezentarea tipică a toxoplasmozei, pneumonia este a doua manifestare după frecvență [87, 88]. Toxoplasmoza pulmonară activă survine la un nivel CD4 sub 100 celule/ $\mu$ l. Este important că toxoplasmoza pulmonară clinic nu poate fi diferențiată de pneumonia pneumocistică, tuberculoză, criptococoză sau histoplasmoză: infiltratele bilaterale pot fi atât reticulonodulare, cât și nodulare.

Imunosupresia indusă de infecția HIV amplifică riscul de apariție al infecțiilor bacteriene tuberculoase și nontuberculoase, adesea cu implicarea unor tulpini rezistente la antibiotice, cu potențial sever și/sau recidivant. Markerii surogat ai apariției și spectrului infecțiilor bacteriene sunt nivelul limfocitelor CD4 și viremia HIV. Datorită manifestărilor clinico-biologice adesea

atipice, este nevoie de un grad de suspiciune ridicat al medicilor pentru un diagnostic precoce, utilizând metode microscopice, molecular-genetice și bacteriologice.

Tuberculoza (TB) este una dintre infecțiile oportuniste, care definește SIDA, fiind principala cauză de deces la bolnavii HIV pozitivi, reprezentând 1/3 din totalul de 690000 decese estimate în 2019 la nivel mondial. Riscul de îmbolnăvire de tuberculoză este de 16-27 ori mai mare la persoanele care trăiesc cu HIV comparat cu persoanele imunocompetente [89]. Expresiile pulmonare ale tuberculozei sunt dependente de gradul de imunosupresiei (la HIV infectați cuantificat prin nivelul limfocitelor T CD4+): atunci când CD4 este peste 400 celule/ $\mu$ l semnele bolii sunt similare cu cele la o persoană HIV negativă, CD4 sub 200 celule/ $\mu$ l prezentarea clinico-imagistică capătă caracteristicile tuberculozei primare (infiltrate nodulare în câmpurile pulmonare medii și inferioare, lipsa cavităților, pattern miliar). La fel, radiografia poate fi normală, chiar în condițiile unei infecții pulmonare active. Bolnavii cu imunosupresie severă (CD4 < 100 celule/ $\mu$ l) prezintă forme diseminate ale bolii, frecvent cu afectare extrapulmonară. Metodele de confirmare microbiologică a infecției TB (microscopia, cultura, testele molecular genetice) au o sensibilitate redusă la bolnavii cu infecție HIV, fapt explicat prin paucibacilaritatea infecției tuberculoase, astfel că nu sunt rare cazurile când tuberculoza este diagnosticată doar pe criterii clinico-imagistice [60, 90].

Acuratețea diagnostică a testărilor microbiologice la persoanele imunocompromise ar putea fi crescută prin aplicarea acestor metode nu doar pe specimene de spută, dar și pe specimenele bronșice (aspiratul bronșic sau LBA) [91]. La fel, implementarea în practica clinică a noi metode de diagnostic molecular-genetic (GeneXpert MTB/Rif Ultra) sau metode imunologice (testul LAM – *lateral flow urine lipoaribomannan assay*) ar putea contribui la creșterea acurateței diagnostice a TB la persoanele imunocompromise [92, 93].

Dificultățile de diagnosticare a tuberculozei la persoanele cu HIV infecție sunt: formele avansate, evoluție atipică a infecțiilor la persoanele cu imunodeficit sever, formele generalizate, extrapulmonare, frecvente forme BAAR negative, dificultățile de diagnostic microbiologic în formele extrapulmonare, tabloul clinic sugestiv tuberculozei uneori este eclipsat de manifestările altor infecții severe și boli asociate imunodeficienței.

Infecțiile pulmonare datorate micobacteriilor netuberculoase (micobacteriile atipice), altele decât *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) sunt observate, de asemenea, cu o frecvență crescută la persoanele infectate cu HIV. Infecțiile cu NTM se întâlnesc la 20-40% dintre pacienții care trăiesc cu HIV și nu urmează tratament antiretroviral și tratament profilactic specific. Au fost raportate infecții cu cel puțin 12 micobacterii diferite; cea mai frecventă este *Mycobacterium avium complex* (MAC), care include *Mycobacterium avium* și *Mycobacterium intracellulare*. Infecția cu MAC apare cu precădere la pacienții cu un număr de celule CD4 de 50 celule/ $\mu$ l [94]. Cea mai frecventă

expresie pulmonară este cea diseminată (noduli pulmonari multipli bilateral, în lobii inferior; focare infiltrative alveolare și infiltrate hilare și/sau mediastinale [11]. Clinic, pacienții cu infecție pulmonară cauzată de NTM, vor prezenta: tuse cronică, creșterea volumului de spută, febră, hemoptizie, dispnee, scădere ponderală și stare generală alterată. Manifestările clinice ale NTM sunt nespecifice și se suprapun cu TB pulmonară, deseori, fiind mascate de simptomatologia infecției HIV [34]. Diagnosticul micobacteriozelor atipice se stabilește conform criteriilor clinice, imagistice și microbiologice, aprobate de un consens internațional [95]: simptome pulmonare și sistemice, modificări imagistice (noduli pulmonari multipli, cavități, bronșiectazii, revărsate pleurale), criterii microbiologice (culturi pozitive din minimum 2 specimene de spută sau culturi pozitive din cel puțin un aspirat bronșic sau modificări histologice caracteristice micobacteriilor obținute prin biopsie transbronșică sau deschisă, exprimate prin inflamație granulomatoasă sau bacili acido-alcool-rezistenți (BAAR), plus cultură pozitivă din specimenul tisular, plus cultură pozitivă dintr-un specimen de spută sau aspirat bronșic) [34, 95]. NTM se pot determina microscopic prin colorația Ziehl-Neelsen, fiind identice cu micobacteriile tuberculoase, prin tehnici moleculare-genetice - teste bazate pe principiul amplificării acidului nucleic (care permite o identificare rapidă și precisă a speciei *Mycobacterium*. Cultura pe mediu solid sau lichid utilizate pentru MBT este o cerință principală în identificarea speciilor de NTM [94].

Planul de investigare a pacienților imunocompromiși trebuie să includă obligatoriu examenul microbiologic complex al probelor respiratorii (spută, aspiratele bronșice, lichidul lavajului bronhoalveolar, mai rar materialul prelevat prin biopsie transbronșică sau brosajul bronșic). Este necesar examenul sputei la flora banală, *Pneumocystis jirovecii*, micobacterii, virusuri, fungi. În cazurile cu tuse neproductivă se recomandă stimularea expectorației prin inhalarea de soluție salină hipertonică. Pentru confirmarea etiologiei virale, fungice a pneumoniilor la pacienții imunocompromiși vor fi recomandate și testele serologice sau aprecierea antigenilor, PCR, RIF.

#### **1.4.2 Pneumoniile la pacienții cu boli autoimune**

Imunoterapia reprezintă tratamentul bolilor prin modificarea activității sistemului imunitar și constă fie în a stimula răspunsul imun atunci când este insuficient (imunostimulare), fie în a-l suprima atunci când produce efecte excesive (imunosupresie). Progresul tehnologic important din ultimele decenii, a impus utilizarea unei game largi de medicamente imunosupresoare, care și-au găsit utilitatea în mai multe domenii medicale (medicina de transplant, nefrologie, pneumologie, reumatologie) prin: prevenirea rejektului de țesuturi și organe transplantate, tratamentul bolilor autoimune (de exemplu: colagenoze, lupus eritematos sistemic, artrita reumatoidă, miastenia gravis, boli inflamatorii ale intestinului, glomerulonefrita), imunoterapia în cancer [15].

Remediile imunosupresoare suprimă sistemul imun – în special limfocitele T și B – funcțional și/sau numeric, dar nu corectează definitiv dezechilibrul reglării imunitare în bolile autoimune. Utilizarea pe termen lung a medicamentelor imunosupresoare, pe lângă efectele toxice legate de medicament, determină și un risc crescut pentru infecțiile bacteriene, virale și fungice, precum și răspuns redus la vaccinuri [15, 96].

Pneumonia este una dintre cele mai frecvente infecții la imunocompromiși, urmată de infecțiile sistemice și infecțiile sistemului urinar [97, 98]. Un studiu privind pneumonia comunitară la vârstnici a demonstrat o incidență de 3 ori mai mare a infecției la imunocompromiși decât la imunocompetenți [99].

Rezultatele analizei a 312 pacienți cu pneumonie la imunodeprimați cu boli autoimune, spitalizați într-un spital terțiar din China au evidențiat o rată înaltă a mortalității 60,6%. Factorii predictivi ai evoluției nefavorabile au fost raportul neutrofile/limfocite (RNL), lactatdehidrogenaza (LDH) și creatinina serică [96]. Analiza de regresie logistică într-un alt studiu a determinat că limfocitele din sângele periferic (OR=0,004, 95% CI: 0,000-0,234; P<0,05) și insuficiența respiratorie (OR=17,766, 95% CI: 4,933-131,0; P<0,05) au fost factori predictivi independenți ai decesului în grupul pacienților cu pneumonii și corticoterapie sistemică de lungă durată [100]. Același studiu care a inclus 100 de persoane imunocompromise și 100 imunocompetenți a evidențiat modificări pulmonare interstițiale mai frecvente la imunocompromiși (28,6% vs 9,9%). Proporția de pacienți cu insuficiență respiratorie (25,0% vs 7,0%), ventilație mecanică invazivă (9,0% vs 2,0%), ventilație mecanică neinvazivă (12,0% vs 2,0%), șoc septic (9,0% vs 2,0%) și rata mortalității spitalicești (13,0% vs 3,0%) în grupul de pacienți imunocompromiși a fost semnificativ mai mare decât în grupul pacienților imunocompetenți cu pneumonie (P<0,05). Infecția bacteriană a avut ponderea cea mai mare (61,3%) în grupul persoanelor cu statut imun deprimat, iar infecția virală (19,4%) și infecția mixtă (16,1%) au fost observate într-o rată mai mică. *Pseudomonas aeruginosa* a reprezentat cea mai mare proporție (47,4%) din infecțiile bacteriene în grupul pacienților imunocompromiși cu pneumonie.

#### **1.4.3 Pneumoniile la pacienții cu malignități și chimioterapie**

Pneumonia este cea mai frecventă complicație și principala cauză de deces la pacienții cu neoplazii [101]. Neutropenia este un factor predispozant major pentru infecțiile bacteriene.

Într-o cohortă prospectivă care a inclus 325 de pacienți cu cancer internați în terapie intensivă pentru pneumonie severă, aproximativ 10% au fost neutropenici [102]. Pe de altă parte, un registru european de date a remarcat că 7,8% din 1595 de pacienți au dezvoltat pneumonie în timpul perioadei de neutropenie în urma tratamentului imunospresiv după TCSH (transplantul de

celule stem hematopoietice) [103]. La acest grup de pacienți se înregistrează o rată înaltă a mortalității (46%) la 30 de zile [104].

Cei mai frecvenți agenți patogeni sunt: *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella pneumophila*, *Haemophilus influenzae* și *Enterobacter* [105]. Pentru confirmarea etiologiei bacteriene a pneumoniilor sunt necesare: examenul microscopic și bacteriologic ale sputei, aspiratului bronșic și lichidului pleural, hemoculturi, detectarea antigenilor urinari, teste serologice (metoda ELISA, EIA) pentru germeni atipici cu aprecierea creșterii de 4 ori a titrului de anticorpi (IgM și IgG) în seruri perechi sau determinarea doar a nivelului înalt al imunoglobulinelor IgM (titrului acut) [106].

Deși infecțiile bacteriene sunt de 2 ori mai frecvente decât cele fungice, micozele pulmonare au o incidență și mortalitate sporită în toate grupurile de imunocompromiși. Aspergiloza pulmonară invazivă este cea mai frecventă infecție fungică la pacienții cu neutropenie prelungită și cei cu corticoterapie sistemică îndelungată, *Aspergillus fumigatus* fiind cel mai des cultivat, deși *A.flavus*, *A.niger* și *A.terreus* rezistent la amfotericină B sunt, de asemenea, agenți patogeni importanți. Factori de risc pentru pneumonia cauzată de *A.fumigatus* sunt atât durata (> 1 săptămână), cât și severitatea (<100 celule/ $\mu$ l) neutropeniei [107]. Modificările imagistice sugestive sunt: opacități nodulare sau difuze, cu cavități, semnul haloului exprimat prin noduli cu opacități tip sticlă mată în jur (zone de infarct pulmonar circumscrise de hemoragii alveolare), și semnul “air crescent” semilună aerică determinată de regresia necrozei și activitatea granulocitară crescută. Confirmarea aspergilozei pulmonare invazive se va efectua prin microscopia și examenul bacteriologic al sputei, aspiratului bronșic, examenul histopatologic, determinarea antigenului seric *Aspergillus* [40, 108].

Pneumoniile micotice la imunocompromiși postchimioterapie pot fi cauzate și de alți fungi decât *Aspergillus* și *P.jirovecii*. *Candida spp.* determină infecții variate, de la leziunea mucoaselor până la forme invazive sistemice care decurg nespecific. După curele de antibioterapie la imunocompromiși se pot dezvolta candidoze (cu *C.albicans*) diseminate, cu implicarea mai multor organe. *C.albicans* conduce la pneumonii cu evoluție fulminantă la recipientii de plămâni în următoarele 2 săptămâni după transplant.

În SUA utilizarea pe scară largă a profilaxiei cu fluconazol pare să fi indus o scădere a pneumoniilor cauzate de micoze endemice, precum *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* și *Coccidioides immitis*. Cu toate acestea, pneumoniile la pacienții neutropenici cauzate de zigomicete (în principal mucorale) au crescut în ultimii ani, corelând cu utilizarea crescută a voriconazolului și utilizarea scăzută a amfotericinei B (la care aceste organisme sunt mai des susceptibile) [107].

Mucormicoza este relatată la imunocompromiși în peste 8% cazuri printre pacienții decedați cu leucemie, ocazional la pacienții cu transplant. Evoluția clinică a mucormicozei este asemănătoare cu aspergiloza pulmonară invazivă. Radiologic se atestă noduli multipli ( $\leq 3$  cm în diametru)/masă pulmonară ( $\geq 3$  cm) sau consolidări pulmonare și semnul haloului. Diagnosticul se va confirma prin examenul histologic al țesuturilor afectate, lavaj bronhoalveolar. Genul *Mucorales* produc în mod tipic hife non-pigmentate, late (5-20  $\mu\text{m}$ ), cu pereți subțiri, ca niște panglici, cu puține septuri (pauciseptat) și ramificări regulate cu unghi de  $45^\circ$ , spre deosebire de cele din specia *Aspergillus*, care sunt în mod tipic fine (de 3-5  $\mu\text{m}$ ), septate și formează ramificări neregulate în unghiuri de  $90^\circ$ , pentru vizualizarea cărora sunt utilizate colorații Grocott methenamina argint și acid periodic Schiff. Pe medii de cultură pe bază de carbohidrat cresc rapid în 24-48 h, dar sensibilitatea este joasă, în 50% cazuri pot fi rezultate fals-negative. Astfel, metoda de elecție de confirmare a mucormicozei este cea moleculară bazată pe PCR [109].

Pneumoniile virale au o evoluție severă, cu o morbiditate și letalitate înaltă, fiind mai frecvente la pacienții cu leucemii și limfoame, asociate mai des cu imunosupresia celulară, mai rar cu neutropenia. Pot fi cauzate de virusul gripal tip A și B, paragripal, virusul sincițial respirator, rinovirus. La neutropenici mai importante sunt virusurile din familia *Herpesviridae* (*Herpes simplex virus*, *Varicella-Zoster virus*, *Cytomegalovirus*, *Epstein-Barr virus*) [105]. Infecția cu CMVh este mai frecventă la pacienții care au urmat chimioterapie, dar și terapie imunosupresoare posttransplant la 31-100-a zi. Manifestările clinice și modificările radiologice sunt nespecifice. Majoritatea infecțiilor virale pulmonare evoluează cu sindrom interstițial, exprimat mai frecvent prin arii multiple de sticlă mată, pattern nodular, îngroșări ale septurilor interlobulare, mai rar se observă consolidări alveolare bilaterale. Confirmarea etiologiei se va face prin teste serologice și teste rapide imunoenzimatic, PCR [106].

#### **1.4.4 Pneumoniile la pacienții posttransplant**

Incidența complicațiilor infecțioase în perioada posttransplant a scăzut odată cu introducerea tratamentului profilactic și îmbunătățirea tratamentului imunosupresiv. Cu toate acestea, pneumonia este o cauză importantă de morbiditate și mortalitate la acești pacienți, cu o incidență de 19 cazuri la 1000 persoane pe an [110]. Spectrul agenților patogeni responsabili de infecțiile pulmonare posttransplant este similar la toate tipurile de transplant [45]. Pneumonia în perioadă postoperatorie imediată și pe parcursul primei luni este cel mai frecvent cauzată de bacterii, în special de tulpinile nosocomiale gram-negative și stafilococi [111].

Bacteriile precum *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* și complexul *Burkholderia cepacia* sunt cei mai comuni agenți patogeni implicați în infecțiile pulmonare dezvoltate imediat după transplantul de organe solide (în special de cord și plămâni). Agenții patogeni ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella*



*pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Enterobacter*) mai frecvent cauzează pneumonii după transplantul pulmonar. În faza inițială după transplantul de celule stem hematopoietice, majoritatea infecțiilor pulmonare se datorează bacteriilor: *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, bacili Gram-negativi și *Staphylococcus aureus*. Până la trei săptămâni după TCSH, care reprezintă faza neutropenică, fungii, în special *Aspergillus spp.*, sunt o cauză frecventă de pneumonii, în timp ce infecțiile cu CMVh pot apărea până la trei luni după TCSH [3, 112]. În urma transplantului de celule alogene, pot apărea, de asemenea, infecții pulmonare datorate speciilor de *Fusarium*, care se întâlnesc exclusiv la persoanele cu imunosupresie severă.

Majoritatea episoadelor de pneumonie (50-70%) survin peste 1 an după transplant [110, 113]. Incidența, durata, dar și spectrul etiologic al pneumoniilor depinde și de tipul organului transplantat. O rată înaltă de pneumonii a fost raportată la pacienții cu transplant pulmonar, prezentând o provocare pentru recipient, cu riscul de a fi transmisă infecția prin organul transplantat. Într-un studiu multicentric, incidența pneumoniei după transplant pulmonar a fost de 73 cazuri din 100 de pacienți cu transplant pulmonar, cele mai frecvente fiind infecțiile bacteriene, fungice, dar și virale. Majoritatea infecțiilor pulmonare au fost raportate după 2 luni de la transplant [114].

Prezentarea clinică a pneumoniei la pacienții posttransplant deseori este variată. Evoluția clinică poate varia de la sindrom febril și tuse productivă, debutate acut, caracteristice pentru infecțiile bacteriene, până la evoluție trenantă cu simptome modeste, în cazul infecțiilor fungice sau micobacteriene [110]. Simptomele caracteristice infecțiilor pulmonare: febră, tuse, dispnee, hemoptizie sau junghi toracic, pot fi absente la pacienții postransplant, deseori, diagnosticul diferențial fiind unul dificil.

Modificările radiologice pot contribui la diagnosticul pozitiv al pneumoniei la persoanele în perioada posttransplant, uneori sugerând etiologia infecției pulmonare. Leziunile pulmonare infiltrative difuze bilaterale sunt caracteristice infecțiilor virale (CMVh), germenilor atipici (*Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*), dar și pneumoniei pneumocistice. Opacitățile de tip sticlă mată și nodulii pulmonari multipli ar putea sugera o infecție prin *P. jirovecii* sau CMVh. Asocierea infiltratelor pulmonare cu adenopatie hilară sau mediastinală pot fi expresia tuberculozei active sau infecțiilor fungice endemice [110, 115]. Pentru diagnosticul etiologic sunt necesare un spectru larg de investigații paraclinice: 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 [110].

### 1.4.5 Comorbiditățile la pacienții imunocompromiși cu pneumonii

Bolile concomitente la persoanele imunocompromise pot fi factori de risc pentru evoluția nefavorabilă a pneumoniei la acest grup de pacienți, deseori, având un rol semnificativ asupra gradului de imunosupresie.

Diabetul zaharat (DZ) este un factor predispozant pentru contractarea pneumoniei comunitare, care are o evoluție severă și risc crescut de complicații [116].

Mecanismele predisunerii către infecții la diabetici nu sunt complet elucidate, însă este demonstrat că în diabetul zaharat este afectat statutul imun prin: scăderea numărului și funcției limfocitelor, compromiterea funcției polimorfonuclearelor – chemotactismul, efectul bactericid, adezivitatea și fagocitoza. Disfuncția neutrofilelor este direct proporțională cu nivelul concentrației glicemiei. În cazul hiperglicemiei apar perturbări în cascada complementului cu dereglarea opsonizării bacteriilor [116].

Spectrul infecțiilor pulmonare la diabetici este variat, predominând pneumoniile bacteriene, tuberculoza, infecțiile fungice și virale. Dereglările imune, disfuncția epiteliului respirator și a motilității ciliare determină evoluția gravă a pneumoniilor asociate DZ, complicații multiple și mortalitate înaltă [32, 117].

În studiul efectuat în 2007 de Rusu D., Botnaru V. pe un lot de 275 de pacienți cu PC, DZ a fost asociat în 16% (43/275) cazuri de pneumonie comunitară, în 24 cazuri cu evoluție severă și în 19 cazuri pneumonie de gravitate medie [116]. Un studiu recent (realizat pe 110 pacienți) a demonstrat o rată înaltă (27%) a DZ și în rândul pneumoniilor nosocomiale [118]. Conform studiului efectuat de Matcovschi S. și colaboratorii, cei mai frecvenți germeni au fost *Streptococcus pneumoniae* (15,6%), *Staphylococcus aureus* (15,6%), flora gram negativă și agenții atipici [119], fapt relatat și de Di Yacovo et al. [120].

Diabetul latent deseori devine manifest în timpul infecțiilor pulmonare severe, fapt explicat prin eliberarea antagoniștilor insulinei [32, 117].

Diabetul zaharat crește în medie de 3 ori riscul îmbolnăvirii de tuberculoză. În diferite regiuni ale globului între 2-45% dintre bolnavii cu tuberculoză au DZ drept comorbiditate.

Leziunea pulmonară mai des este una cavitară cu microscopie BAAR pozitivă, dar se observă și forme paucibacilare cu localizarea infiltratelor în lobi inferiori. Severitatea leziunilor imagistice corelează cu nivelul de control al glicemiei. Controlul defectuos al nivelului glicemic fiind asociat atât cu leziunile cavitare multiple, cât și cu prezența leziunilor macronodulare multiple. DZ se asociază cu un număr crescut de rezultate slabe ale tratamentului antituberculos, în special abacilare întârziată, eșec terapeutic, decese, recurențe și reinfectări. Abordarea terapeutică a TB la bolnavii cu DZ urmează aceleași principii ca și la cei fără de DZ, cu necesitatea controlului eficient al nivelului glicemic [121].

## 1.5 Imunosupresia în infecțiile virale (virusul gripal și SARS-CoV-2)

Pandemia cu virusul SARS-CoV-2, de rând cu impactul său important social și economic, reprezintă în continuare o ecuație cu multe necunoscute [122-125]. Conform Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), până la moment au fost înregistrate 776 mln de cazuri de infecție cu virusul SARS-CoV-2, inclusiv 7 mln de decese, dintre care în Republica Moldova 650 mii cazuri soldate cu 12 mii de decese. În SUA se estimează că infecția SARS-CoV-2 a majorat numărul total de decese cu circa 17,7% în anul 2020 în comparație cu 2019, și cu circa 13,3% în anul 2021 comparativ cu 2020, COVID-19 fiind pe locul 3 în structura mortalității generale, după bolile cardiace și cancer [126-128].

### *Coinfecția HIV/SARS-CoV-2*

La nivel mondial au fost raportate până în prezent 378 de cazuri de coinfecție HIV/SARS-CoV-2, majoritatea provenind din Marea Britanie (100 cazuri) și SUA (122 de cazuri). Luând în considerare studiile din Italia [129], Spania [130], Marea Britanie [131] care caracterizează COVID-19 în cohortele HIV (n=12296), prevalența coinfecției HIV/SARS-CoV-2 este de 0,98%. Pe de altă parte, considerând cercetările din China [132], Japonia [133], Spania [134] și SUA [135], persoanele cu HIV infecție reprezintă doar 0,64% din toate cazurile raportate de COVID-19 (n=26049) în comparație cu 16,9% până la 56,6% pentru bolile cardiovasculare (inclusiv hipertensiune arterială), pentru diabetul zaharat cu 8,2% până la 33,8% și de la 1,5% la 17,7% pentru bolile respiratorii [136]. Incidența scăzută a coinfecției HIV/SARS-CoV-2 ar putea fi explicată prin măsurile de protecție și prudența ale acestui grup de pacienți, având în vedere statutul imun compromis.

Pacienții cu COVID-19 și evoluție clinică severă dezvoltă un răspuns imun disfuncțional, caracterizat prin limfopenie profundă (inclusiv un număr scăzut de celule T CD4 și CD8), creșterea numărului de citokine și chemokine, activarea masivă a celulelor natural killer și a limfocitelor și epuizarea ulterioară. La nivel pulmonar, activarea macrofagelor și leziunile endoteliale duc la recrutarea celulară, la creșterea inflamației și la activarea căilor complementului și coagulării, ceea ce determină agravarea pneumoniei virale, insuficiență respiratorie, leziuni sistemice și deces. Furtuna citokinică este prezentă, de asemenea, cu o intensitate mai mică în cazul infecției HIV, în care activarea sistemului imun este declanșată de o viremie înaltă [137, 138]. TARV restabilește concentrațiile de interferoni, citokine și chemokine, asigurând o recuperare imunitară aproape completă. Prin urmare, la persoanele cu HIV și tratament antiretroviral, infecția cu SARS-CoV-2 ar trebui gestionată ca și în cazul populației HIV-negative. Cu toate acestea, replicarea virală persistentă, un număr scăzut de CD4 și concentrații crescute de markeri inflamatori au fost descrise la un grup de pacienți tratați cu TARV, condiții care ar putea cauza o evoluție severă a infecției SARS-CoV-2 [138]. Nu au fost înregistrate diferențe semnificative clinice la persoanele

imunocompromise și imunocompetente. Febra, tusea, astenia și dispneea au fost mai frecvent raportate, urmate de cefalee, mialgie, odinofagie, anosmie și ageuzie. Modificările radiologice predominante au fost focarele de infiltrate alveolare și interstițiale, bilaterale. Din datele de laborator, limfopenia a fost mai frecventă la pacienții cu infecția HIV [139, 140]. Injuria severă a barierei epiteliale, provocată de acțiunea virușilor respiratori (inclusiv coronavirusi), dar și un număr foarte scăzut de limfocite T CD4 și CD8 facilitează invazia tractului respirator cu alți germeni – virali, fungici sau bacterieni [141, 142]. Dar confirmarea altor infecții în contextul pandemiei Covid-19 a fost tergiversată de măsurile de protecție riguroase, limitarea efectuării examenelor bacteriologice cu risc înalt de transmitere intraspitalicească a infecției SARS-CoV-2.

Pacienții cu cancer sunt considerați vulnerabili pentru contractarea infecției, statutul imun fiind deprimat din cauza creșterii tumorii și chimioterapiei. Într-un studiu de cohortă din China, Liang et al. au constatat că pacienții cu cancer au prezentat un risc mai mare de infectare cu SARS-CoV-2, dar și risc înalt de evoluție gravă (internare în unitatea de terapie intensivă, necesitatea ventilației invazive sau deces) decât cei fără cancer [143]. În acest studiu, 39% dintre pacienții cu cancer care au dezvoltat o formă severă COVID-19, comparativ cu doar 8% dintre pacienții fără cancer care au prezentat evoluția gravă a acestei infecții. Într-un studiu retrospectiv multicentric efectuat pe 105 pacienți cu cancer și COVID-19, s-a demonstrat că pacienții cu tumori hematologice maligne și tumori solide metastatice au prezentat un risc relativ crescut de simptome severe, de 66,6% și, respectiv, 34,2% [144]. Un alt studiu retrospectiv a raportat că mortalitatea generală în rândul celor 218 pacienți cu neoplazii și COVID-19 de la un singur centru medical din New York a depășit 25%, ceea ce a fost de 2-3 ori mai mare decât la pacienții fără cancer [145]. Kuderer et al. au determinat, în alt studiu de cohortă (care a inclus 1018 pacienți cu neoplazii), severitatea și mortalitatea înaltă a infecției cu SARS-CoV-2 comparate cu populația generală [146].

Pacienții care au fost supuși chimioterapiei sau intervenției chirurgicale în luna anterioară infectării cu SARS-CoV-2 au prezentat un risc semnificativ mai mare (75%) de evoluție severă decât cei care nu au fost supuși chimioterapiei sau intervenției chirurgicale (43%) [143]. În mod similar, un alt studiu efectuat pe 205 pacienți cu cancer și COVID-19 a arătat că administrarea de chimioterapie în decurs de 4 săptămâni înainte de apariția simptomelor și sexul masculin au fost factori de risc pentru deces [147]. Dai et al. au raportat că persoanele cu cancer și COVID-19 care au primit imunoterapie au avut o rată mai mare de simptome severe (66,67%) și de deces (33,33%) [144]. Cele mai frecvente simptome au fost febra, tusea seacă și astenia pronunțată, prezentare clinică similară cu cea a pacienților imunocompetenți. La pacienții cu infecția SARS-CoV-2 și cancer pulmonar sau metastaze pulmonare, dispneea apare mult mai devreme de la debutul bolii COVID-19, în comparație cu pacienții fără neoplazii și cei cu alte tipuri de cancer [144, 148], fapt

explicat, probabil, prin funcția pulmonară scăzută și susceptibilitatea mai mare de a dezvolta hipoxemie și progresarea infecției virale.

Tabloul imagistic a fost similar la pacienții imunocompromiși și cei imunocompetenți, incluzând sindromul interstițial cu zone extinse de sticlă mată și sindromul de condensare pulmonară cu focare multiple de infiltrație alveolară [148, 149].

Complicațiile predominante au fost: sindromul de detresă respiratorie a adultului (SDRA) (28,6%), trombembolismul pulmonar (7,1%), șocul septic (3,6%) și infarctul miocardic acut 3,6% [148]. Cu toate acestea, într-un alt studiu care a inclus 52 de pacienți cu cancer și COVID-19, complicațiile frecvente au fost: leziunile hepatice (36,5%), SDRA (17,3%), septicemia (15,4%), leziunile miocardice (15,4%), insuficiența renală (7,7%) și sindromul de disfuncție multiplă de organe (5,8%) [150].

Utilizarea tratamentului imunosupresiv are efecte antiinflamatorii care influențează concentrația, distribuția și funcția leucocitelor periferice, activitatea limfocitelor B și T, precum și numărul și activitatea neutrofilelor [151]. Alternanța acestor factori poate contribui la controlul unui răspuns imun exagerat al gazdei, care împiedică în majoritatea cazurilor, principalele manifestări clinice severe ale COVID-19 (insuficiența respiratorie și poliorganică) [138].

### **1.6 Provocări în diagnosticul pneumoniilor la imunocompromiși**

Managementul pneumoniei la pacienții cu statut imun compromis este o adevărată provocare pentru medicul de practică generală, infecțiile respiratorii având o gamă etiologică variată [3, 152-154]. Multe din ghidurile internaționale, printre care și ghidul Societății Americane de Boli Infecțioase pentru managementul pneumoniilor comunitare și nosocomiale, exclud grupul pacienților imunocompromiși, ei necesitând o abordare complexă și individuală [155, 156].

Natura și gradul imunosupresiei are un impact important asupra spectrului de agenți patogeni la care o persoană este susceptibilă. Astfel, sunt necesare instrumente de măsurare a răspunsului gazdei, cum ar fi: evaluarea severității bolii prin scorul PSI (*pneumonia severity index*), CURB-65 (confuzie, uree, frecvență respiratorie, tensiune arterială și vârsta mai mare de 65 ani) sau scorul NEWS (*National Early Warning Score*); parametri de laborator: leucocitoza, numărul de neutrofile imature, numărul de trombocite, proteina C reactivă și procalcitonina (PCT), radiografia toracică [154, 157].

Evaluarea gazdei imunocompromise cu infiltrate pulmonare difuze poate fi dificilă și consumatoare de timp. Această problemă frecventă, dar gravă, are ca rezultat morbiditate și mortalitate semnificative. Se estimează că plămânii sunt implicați la cel puțin 75% dintre pacienții imunocompromiși cu orice complicație. La necropsie, peste 90% dintre acești pacienți prezintă afectare pulmonară confirmată histologic. Cu toate acestea, în 15% din cazuri nici măcar medicul morfopatolog nu poate pune un diagnostic definitiv, ceea ce rezultă în diagnostice nespecifice,

cum ar fi "afectarea alveolară difuză" sau "pneumonită interstițială și fibroză". Mai multe serii de biopsii pulmonare transbronșice, spălături bronhoalveolare (BAL) și chiar biopsii pulmonare deschise au avut ca rezultat rate de eșec similare (15-30%) în stabilirea unui diagnostic definitiv.

Rata mortalității variază între 5% și 90%, în funcție de boala de bază, de extinderea leziunilor pulmonare și de gradul imunopresiei [158].

Infecțiile oportuniste și bacteriene sunt cauze frecvente ale infiltratelor pulmonare și trebuie diferențiate de alte afecțiuni, cum ar fi reacțiile medicamentoase, hemoragia pulmonară, neoplaziile. Un diagnostic precis și prompt al cauzelor potențial tratabile poate salva vieți. Metodele neinvazive de diagnostic pentru evaluarea persoanelor imunocompromise au adesea o valoare redusă, iar procedurile invazive (cum ar fi LAB, biopsia transbronșică sau chiar biopsia pulmonară deschisă) sunt efectuate, prin urmare, pentru a obține un diagnostic histologic [3]. Radiografia toracică are o sensibilitate scăzută, de regulă, fiind necesară tomografia computerizată.

Dificultățile de management a cazului de pneumonie la gazda imunocompromisă sunt: hiperdiagnosticarea, antibioterapia tergiversată, antibioterapia excesivă, etiologia deseori neconfirmată și utilizarea tratamentelor simptomatice și empirice, statutul imun compromis necunoscut la etapa dezvoltării infecției pulmonare.

Diagnosticul de pneumonie la imunocompromis trebuie să fie bazat pe anamneză, examenul fizic al pacientului, radiografia toracelui în două incidente și examenul microbiologic al sputei și sângelui. În cazul dificultăților de diagnostic (examene bacteriologice negative) sau leziuni pulmonare bilaterale [159], modificările imagistice corelate cu manifestările clinice adesea sunt elementul decisiv în deciderea diagnosticului clinic atât de etiologie infecțioasă, cât și neinfecțioasă, în special, în cazurile în care confirmarea microbiologică sau morfologică a ipotezei diagnostice eșuează sau nu este posibil de realizat. În asemenea situații, complementarea examenului radiologic cu examinarea prin tomografie computerizată este obligatorie. Aspectul imagistic este dependent de agentul cauzal, de tipul și gradul imunopresiei, variind de la sticlă mată, consolidări, leziuni interstițiale, chisturi, noduli până la cavități, cu extindere și distribuție diversă [60, 160].

Pacienții imunocompromiși internați în secția de terapie intensivă au un prognostic nefavorabil, din cauza unui risc mai mare de infecție (în special cu agenți patogeni oportuniști), a gravității mai mari a bolii și a imunopresiei [161, 162]. Aceștia primesc, deseori, tratament cu antibiotice cu spectru larg de acțiune, crescând astfel riscul de a dezvolta bacterii multirezistente la medicamente (MDR) [163]. Principala cauză de internare în terapie intensivă a acestor pacienți este insuficiența respiratorie acută [164]. Deși rata de succes a tratamentului pneumoniei la imunocompromiși s-a ameliorat substanțial în ultimii ani, prognosticul rămâne slab, iar mortalitatea intraspitalicească este de până la 60% la pacienții ventilați mecanic [165].

În studiul efectuat de Ramirez et al. pe o cohortă de 93 pacienți imunocompromiși cu pneumonii pneumococice și 184 pacienți fără imunosupresie, s-a demonstrat că necesitatea de internare în terapie intensivă a fost similară pentru pacienții imunocompromiși și imunocompetenți. De regulă, medicii au un prag scăzut pentru internare și inițierea terapiei cu antibiotice la pacienții imunocompromiși. Acești factori pot explica parțial de ce pacienții imunocompromiși nu sunt spitalizați cu forme mai severe de pneumonie și nu au rezultate clinice elevate în comparație cu pacienții fără imunosupresie. Rolul scorurilor de severitate la pacienții imunocompromiși cu pneumonie necesită investigații suplimentare. Este posibil ca diferențele în clasele de risc PSI să fie datorate prevalenței ridicate a cancerului în grupul de pacienți imunocompromiși, deoarece boala neoplazică adaugă 30 de puncte în calculul scorului PSI [166].

### **1.7 Predictorii evoluției fatale**

Infecțiile pulmonare la imunocompromiși au un impact major și se datorează ratei înalte de letalitate. În diferite studii mortalitatea variază între 5-90 %, în dependență de cauza și gradul de imunosupresie și etiologia pneumoniei [27, 28, 30, 166].

Într-o analiză multivariată efectuată de Kuang et al. s-a determinat că indicii longitudinali măsurați: raportul neutrofile/limfocite (RNL) (odds ratio [OR]=1,055, 95%CI 1,025-1,086), lactat dehidrogenază (LDH) (OR=1,004, 95%CI 1,002-1,006) și creatinină serică (OR=1,018, 95%CI 1,008-1,028), au fost asociați cu un risc mai mare de mortalitate [167]. Mendez et al. a demonstrat că limfopenia este asociată cu o mortalitate crescută [168].

Într-un alt studiu, un nivel de celule T CD4 mai mic de 400 celule/ $\mu$ l a fost asociat cu o creștere a riscului de pneumonie și de mortalitate la persoanele HIV infectate [169]. De asemenea, pacienții care urmează TARV, prezintă un nivel mai ridicat al markerilor inflamatori sistemici, care este asociat cu un risc crescut de pneumonie bacteriană [170]. Comorbiditățile care predispun HIV infectații de a dezvolta pneumonie, includ bolile cardiovasculare, renale, respiratorii și ciroza hepatică. A fost demonstrat că fumatul atenuază răspunsul imun și virusologic la TARV cu 40% și, de asemenea, că predispozează nu numai la infecții bacteriene, dar și la PCP și TB [171].

Analiza efectuată de Sanders et al. care a inclus 284 pacienți imunocompromiși cu pneumonii, a demonstrat că mortalitatea variază în funcție de cauza imunosupresiei. Pacienții cu HIV, transplant de organe solide sau tratament cu medicamente imunosupresoare (n=118) au avut o mortalitate intraspitalicească scăzută (4,3%) și au fost clasificați ca fiind cu risc scăzut de deces. Pacienții cu tumori hematologice maligne, chimioterapie sau transplant de măduvă osoasă (n=166) au avut o mortalitate ridicată (20%) și au fost clasificați ca având un risc înalt de letalitate. Comparativ cu imunocompetenții, imunocompromișii cu risc scăzut au avut o mortalitate similară cuantificată prin PSI (OR=0,9, P=0,80), în timp ce pacienții cu risc înalt au avut o mortalitate semnificativ mai mare (OR=2,8, P<0.0001). Indicele de concordanță a evidențiat o discriminare

similară pentru PSI la pacienții cu risc scăzut (0,77) și la cei fără imunocompromitere (0,7) și o discriminare inferioară la pacienții cu risc ridicat (0,6) [172].

*Rolul instrumentelor prognostice existente în evaluarea pneumoniei comunitare la pacienții imunocompromiși*

Mai multe instrumente, cum ar fi indicele de severitate a pneumoniei (PSI) și CURB-65 pentru a prezice mortalitatea pe termen scurt au fost dezvoltate pentru a face mai obiective deciziile de spitalizare a pacienților cu PC [173, 174]. În plus, criteriile *American Thoracic Society/Infectious Disease Society of America* (ATS/ IDSA) 2007 [175] au fost elaborate pentru a determina internarea în terapie intensivă a PC severe. Cu toate acestea, puține studii au evaluat aplicabilitatea acestor instrumente la persoanele imunocompromise [176, 177].

Curran et al. [176] au evaluat scorul PSI (*Pneumonia severity index*) și a raportat că acesta a prezis cu acuratețe bună riscul de deces la pacienții cu pneumonii PSI clasele IV și V (clase corespunzătoare pneumoniilor severe în studiile originale de validare), RR 15,2 (95% CI 3,2-71,7);  $p = 0,001$ . Într-un studiu canadian, severitatea pneumoniilor la pacienții imunocompromiși și imunocompetenți a fost comparată cu ajutorul scorului PSI. Infecția HIV a fost considerată ca fiind o imunosupresie cu risc scăzut în comparație cu malignitățile hematologice, chimioterapia, radioterapia sau transplantul de măduvă osoasă. Rezultatele pacienților HIV infectați au fost comparabile cu cele ale pacienților fără imunosupresie, cu un risc de mortalitate similar (OR = 0,9;  $p = 0,80$ ) [172]. Cercetarea realizată de Almeida et al. [177] privind utilizarea CURB-65 la pacienții cu HIV a determinat că un scor CURB-65 mai mare și un număr de CD4 mai mic de 200 de celule/ $\mu$ l au fost ambele asociate cu un prognostic nefavorabil. Ei au concluzionat că scorul CURB-65 plus numărul de celule CD4 ar putea fi utilizat la pacienții HIV infectați cu pneumonie bacteriană.

Într-un alt studiu care a inclus 227 cazuri de pneumonie la pacienții cu neoplazii, Gonzalez et al. a raportat o sensibilitate de 45% și o specificitate de 81% pentru scorul CURB-65 în a prognostica mortalitatea la 28 zile, iar scorul PSI a avut o sensibilitate de 82% și o specificitate de 34%. Scorul CURB-65 și PSI prezintă o acuratețe de discriminare slabă între cazurile de pneumonie cu evoluție fatală și cele fără deces (AUC, 0,664 și, respectiv, 0,658; 95% IC 0,57-0,75 pentru fiecare) [178]. Studiul prospectiv realizat de Carrabba et al. a arătat o predicție mai slabă pentru scorul C(U)RB-65- și scorul PSI la pacienții cu diferite tipuri imunosupresie (AUC - *Area Under Curve*) pentru mortalitate între 0,55 și 0,64) în comparație cu pneumonia la pacienții fără imunosupresie [179]. La pacienții cu tumori maligne și pneumonie, atât indicele CRB-65 cât și PSI au avut, de asemenea, precizii slabe, cu AUC de 0,54 și 0,53 pentru predicția mortalității [180].



Un studiu din 2017 a evaluat valoarea predictivă a qSOFA la pacienții cu neutropenie febrilă și a constatat o predicție moderată (AUC 0,65 pentru mortalitate) [181].

Rezultatele analizei a 41 de pacienți cu pneumonie și imunosupresie au demonstrat că scorurile CRB-65 și qSOFA au fost asociate în mod independent cu rezultatul (toate  $p < 0,01$ ), dar vârsta nu a fost predictivă. Analiza curbei ROC a evidențiat un potențial predictiv moderat pentru ambele scoruri (CRB-65: AUC 0,63 și qSOFA: 0,69). Cu scoruri de 0 puncte, valorile predictive negative au fost sub 90% (CRB-65: 9/60 și qSOFA: 12/105). Cu scoruri  $> 1$  punct, valorile predictive pozitive au fost de 36% (CRB-65) și 58% (qSOFA).

Cercetarea efectuată de Hong et al., care a inclus 154 pacienți cu pneumonii și tratamente supresive pentru alte boli și a analizat aplicabilitatea scorurilor CURB, CURB-65 și SOFA, a demonstrat o acuratețe bună de discriminare a riscului de deces în cazul scorurilor CURB (AUC 0,815) cu sensibilitate 50%, specificitate 97,01% și scorul CURB-65 (AUC 0,816) cu sensibilitate 81,82%, specificitate 65,67%, pe când AUC a scorului qSOFA a fost 0,642, cu sensibilitate 54,5% și specificitate 73,1%. Autorii acestui studiu au concluzionat că scorul CURB îmbunătățit are o valoare predictivă mai bună în evaluarea prognosticului pacienților cu pneumonii și tratamente imunosupresive. Deși sensibilitatea este scăzută, specificitatea este superioară scorului CURB-65 și scorului qSOFA [182].

Almeida A. și colaboratorii au studiat importanța scorului CURB-65 la pacienții HIV infectați cu pneumonii, demonstrând rolul prognostic și la imunocompromiși, deși nu poate fi utilizat ca și predictor independent de severitate, risc mai mare de mortalitate determinându-se la pacienții cu nivel CD4 mai mic de 200 celule/ $\mu$ l, pacienți care necesitau internare în SATI și/sau ventilație mecanică [183].

Scorurile de severitate sunt utilizate în practica clinică drept instrumente utile în a prognoza evoluția clinică a bolii la pacienții cu pneumonie. Nici unul dintre scorurile existente nu oferă acuratețea perfectă în vederea deciderii tacticii de tratament a fiecărui caz de pneumonie, fapt demonstrat și la pacienții cu imunosupresie. Astfel, aplicarea scorului PSI, pe lângă complexitatea calculării, prezintă riscul subestimării severității pneumoniei la pacienții tineri fără comorbidități și, dimpotrivă, supraestimării la vârstnici, neevaluând factorii sociali și comorbiditățile. Aceleași omiteri pot fi remarcate și în cazul scorurilor CURB65 și CRB65 [178].

Performanțele inadecvate ale CURB-65 și PSI demonstrează că sunt necesare alte instrumente de predicție a mortalității la pacienții imunocompromiși cu pneumonie.

## 1.8 Concluzii la capitolul 1

1. Pneumonia reprezintă o cauză majoră de morbiditate și mortalitate la pacienții imunocompromiși, iar diagnosticarea și abordarea terapeutică a acesteia constituie o provocare semnificativă din cauza particularităților impuse de imunosupresie.
2. Etiologia pneumoniilor la pacienții imunocompromiși este diversă, cele mai frecvente cauze fiind bacteriile, fungii și unele virusuri.
3. Manifestările clinice ale pneumoniei la pacienții imunocompromiși sunt adesea modeste. Atât agenții patogeni tipici, cât și cei oportuniști pot determina manifestări clinice și radiologice similare, ceea ce îngreunează diagnosticul etiologic.
4. Expresia imagistică a pneumoniei la gazdele imunocompromise este influențată de agentul cauzal, de tipul și gradul imunosupresiei, variind de la opacități de tip sticlă mată, consolidări și leziuni interstițiale, până la chisturi, noduli și cavități pulmonare, cu extindere și distribuție heterogenă.
5. Având în vedere limitările instrumentelor prognostice clasice în evaluarea severității pneumoniilor la pacienții imunocompromiși, se impune identificarea și integrarea unor factori prognostici suplimentari pentru o estimare mai precisă a severității bolii în această categorie de pacienți.

## **2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE**

### **2.1 Metodologia cercetării**

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 strictă conformitate cu Principiile Declarației de la Helsinki privind studiul pe subiecți umani, aceștia fiind incluși în cercetare doar după semnarea acordului informat. Protocolul cercetării a fost avizat de către Comitetului de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu”, cu emiterea avizului favorabil sub nr.11 din data de 15.03.2019.

### **2.2 Caracteristica lotului de studiu**

Studiul a inclus 192 pacienți cu pneumonii, din cadrul IMSP Institutul de Pneumologie ”Chiril Draganiuc”, pe perioada 2018-2023.

Lotul de cercetare reprezentativ a fost calculat în Programul F tests - ANOVA în baza următorilor parametri: intervalul de încredere pentru 95,0% de semnificație rezultatelor, puterea statistică – de 80,0%, diferența de rezultat dintre lotul de cercetare și lotul de control 25,0% (0,25), numărul de grupe – 2, raport dintre loturile – 1:1, rata de non-răspuns 10,0%. Rezultat: pentru cercetare au fost incluși 96 de participanți.

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.
- 4.

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. Pacienți 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.

Conform criteriilor descrise mai sus, 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.

#### *Cohorta PC*

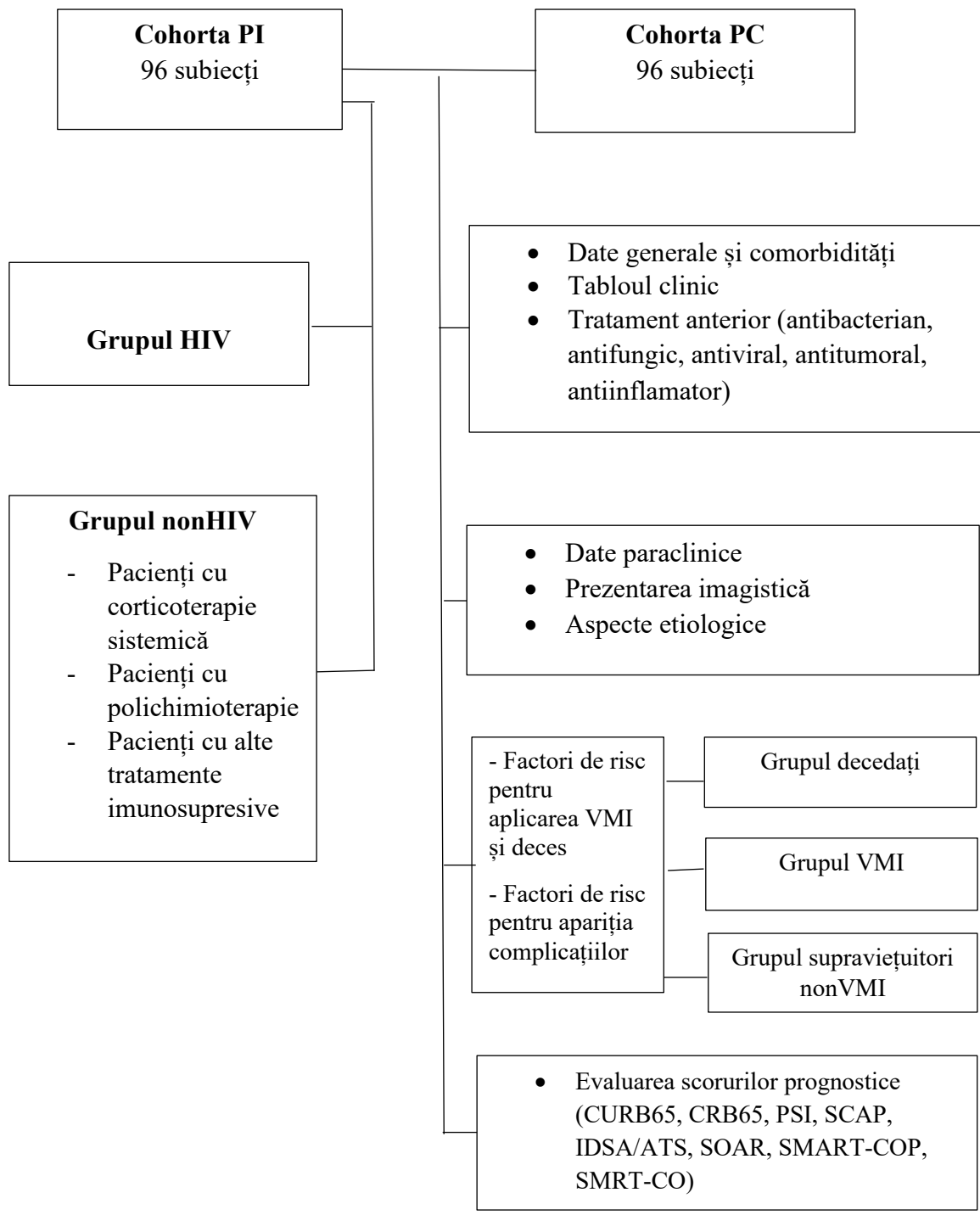
Pentru evidențierea aspectelor etiologice, clinico-evolutive, paraclinice ale pneumoniilor la imunocompromiși, a fost necesară selectarea unei cohorte de subiecți imunocompetenți cu pneumonii comunitare, astfel a fost formată cohorta PC.

Criteriile utilizate pentru diagnosticul de pneumonie au fost: focar de consolidare a parenchimului pulmonar (recent apărut), confirmat radiologic și cel puțin două semne clinice (debutul bolii cu febră, tuse productivă, semne fizice de condensare pulmonară, leucocitoza peste  $10 \times 10^9/l$  și/sau devierea formulei leucocitare spre stânga).

#### *Cohorta PI*

În scopul evidențierii unor particularități etiologice și clinico-radiologice, cohorta subiecților imunocompromiși cu pneumonii a fost divizată conform cauzei imunosupresiei:

- pacienți HIV infectați cu nivelul CD4 sub 500 celule/ $\mu l$  și cu pneumonii;
- pacienți cu tratament corticosteroidian în doză zilnică  $> 10$  mg prednisolon în ultimele 3 luni sau cu doza cumulativă  $> 700$  mg prednisolon;
- pacienți cu chimioterapie și/sau radioterapie antitumorală;
- pacienți cu alte tratamente imunosupresive: posttransplant, tratament antireumatic (DMARDs – *disease-modifying antirheumatic drugs*), pacienți cu efect mielosupresiv din alte tratamente (antivirale, citostatice, biologice, etc.).



**Figura 2.1 Design-ul studiului**

## 2.3 Metode de colectare a datelor

### *Modalitatea de colectare a datelor la subiecții cohorței PI*

Subiecții lotului de studiu au fost supravegheați pe parcursul internării în IP „Chiril Draganiuc” și la momentul externării.

Pentru fiecare pacient a fost completată o fișă individuală care a inclus: date generale și anamnestice, comorbidități, manifestări clinice, imagistice, microbiologice și de laborator la internare și în dinamică pe parcursul spitalizării.

Severitatea pneumoniei a fost evaluată conform criteriilor de severitate ale pneumoniilor comunitare [184, 185], cât și ale pneumoniilor la imunocompromiși [1], în funcție de manifestările de impregnare infecțioasă, insuficiență respiratorie și cardiovasculară, extinderea procesului, rezultatele de laborator (markeri proinflamatori) și prezența complicațiilor.

*Colectarea datelor clinice* a inclus evaluarea pe parcursul spitalizării a simptomelor, criteriilor de stabilizare clinică [186], parametrilor vitali (FCC, TA, FR, SpO<sub>2</sub>, t°C), stării de conștiință și a semnelor fizice pulmonare, care au fost evaluate zilnic. Normalizarea temperaturii corpului a fost ( $\leq 37^{\circ}\text{C}$ ), FCC ( $\leq 100$  contracții/min), TA ( $\geq 90/60$  mmHg), FR ( $\leq 22$  respirații/min) și SpO<sub>2</sub> ( $\geq 92\%$ ). Prima zi când a fost înregistrată normalizarea la toți cinci indicatori a fost considerată ca ziua normalizării datelor obiective (stabilizării clinice mai mult de 24 h).

Severitatea dispneei a fost cuantificată prin scorul MRC (*Medical Research Council*) bazat pe activități simple, care pot provoca dispnee. Scorul variază de la 0 ("fără dispnee") până la 4 ("dispnee prea importantă pentru a părăsi casa") [187].

Au fost efectuate investigațiile paraclinice conform indicațiilor clinice a fiecărui pacient: hemoleucograma, examenul radiologic al cutiei toracice în 2 incidente, analiza sputei la BAAR, examenul microbiologic al sputei, hemocultura. Investigațiile biochimice au inclus: creatinina (valori normale 53-115  $\mu\text{mol/l}$ ), ureea (valori normale 2,5-8,5  $\mu\text{mol/l}$ ), glicemia (valori normale 3,5-5,5 mmol/l), indicele protrombinei (valori normale 80-105%), timpul de tromboplastină parțial activată (valori normale 30-40 s) și fibrinogenul (valori normale 2-4 g/l), 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 SaO<sub>2</sub>  $\leq 90\%$  au fost apreciați parametrii gazimetrice (PaO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>) și acido-bazici (pH, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) ai sângelui arterial. Testul HIV a fost efectuat după consiliere prealabilă, în cazul acceptării de către pacient.

Au fost evaluați markerii biologici proinflamatori (proteina C reactivă, procalcitonina, raportul neutrofile-limfocite), Proteina C reactivă (PCR) este o proteină de fază acută a inflamației sintetizată în ficat și mediată de citokine (IL-6), secreția ei începe la 4-6 ore de la debutul procesului inflamator, nivelul maxim înregistrându-se peste 24-72 ore. Sinteza PCR nu este

influențată de stările de imunosupresie, fiind un biomarker util și în diagnosticul pneumoniilor la imunocompromiși. Pentru infecțiile bacteriene proteina C reactivă are o sensibilitate bună (68-92%) și o specificitate rezonabilă (40-67%) [2].

Procalcitonina (PCT) este un precursor al calcitoninei și este sintetizată în toate organele și macrofagele ca răspuns la stimuli inflamatori. Sinteza sa începe la 3-4 ore după pătrunderea infecției bacteriene și atinge nivelul maxim la 24 de ore. Timpul de înjumătățire a PCT în sânge reprezintă 25-35 ore, fiind un marker stabil al inflamației. Concentrațiile plasmatice ale PCT sunt influențate semnificativ de funcția renală, terapia de substituție renală și neutropenie, fapt ce explică valorile normale ale PCT la pacienții imunocompromiși cu pneumonii. Are o sensibilitate (77%) și specificitate (79%) bună pentru infecția bacteriană [2, 7].

Raportul neutrofile-limfocite (RNL) este un indicator al inflamației sistemice, Acest biomarker accesibil este utilizat tot mai mult în diagnosticul pneumoniei, inclusiv și la imunocompromiși, fiind util în evaluarea severității, prognosticului și evoluției bolii. Valoarea cuprinsă între 5-9 indică un proces inflamator local, în cazurile analizate sugerând diagnosticul de pneumonie, evoluție severă [188].

Pentru aprecierea severității pneumoniilor la imunocompromiși au fost utilizate criteriile de internare în secția de reanimare [189, 190]: manifestări neurologice (stare confuză, delir), tahipnee ( $FR > 30$ /minut), necesitatea ventilației asistate, hipotensiune:  $TAs < 90$  mmHg și/sau  $TAd \leq 60$  mmHg, sau prăbușirea TA cu peste 40 mmHg fără o altă cauză cunoscută, tahicardia excesivă:  $FCC > 125$ /minut, sau neadecvată febrei, hiperpirexia (temperatura corporală  $> 39^\circ C$ ) sau hipotermia (temperatura corporală  $< 36^\circ C$ ), afectarea pulmonară întinsă, multilobară (bilaterală sau mai mult decât a unui lob), extinderea radiologică a opacității cu peste 50% în 48 ore (pneumonia progresivă), hiperleucocitoza (peste 25 mii/ml) sau leucopenia (sub 4 mii/ml), debitul urinar sub 20 ml/oră. Pacienții care au acumulat mai mult de 2 criterii au fost internați în secția ATI, prezentând pneumonii severe.

#### *Evaluarea imagistică*

Radiografia toracică este o investigație obligatorie pentru diagnosticul de pneumonie, dar care este un instrument cu sensibilitate și specificitate joasă pentru expresia imagistică a pneumoniei la imunocompromiși, deseori fiind necesară tomografia computerizată pentru identificarea semnelor sindromului interstițial (sticlă mată, noduli cu sau fără excavație, îngroșări septale), dar și pentru depistarea limfadenopatiei hilare și mediastinale.

Filmele radiografice obținute la debutul bolii și/sau în ziua internării au fost descrise în vederea tipului modificărilor pulmonare, extinderea lor și prezența revărsatului pleural lichidian în conformitate cu definițiile Societății Fleischner [191].

Extinderea leziunilor pulmonare a fost exprimată prin numărul de câmpuri pulmonare afectate. Pentru aceasta imaginea radiografică a fiecărui plămân a fost divizată în câmpurile pulmonare superior, mediu și inferior prin trasarea a două linii convenționale orizontale la nivelul marginilor inferioare a coastelor II și IV, care corespund limitei superioare și inferioare a hilurilor [192]. La fel, a fost apreciată distribuția uni- sau bilaterală.

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 [193].

Examenul ecografic al cutiei toracice a fost efectuat pentru decelarea epanșamentelor pleurale minime, determinarea epanșamentelor pleurale închistate și pentru localizarea exactă a colecției pleurale și ghidarea toracocentezei diagnostice sau curative [193, 194].

Tomografia computerizată de înaltă rezoluție (HRCT) a toracelui a fost efectuată la 38 de pacienți imunocompromiși. Indicațiile majore pentru examenul tomografic au fost: situațiile clinice cu simptomatologie certă de pneumonie și fără modificări la radiografia cutiei toracice – pneumoniile radiologic negative sau neconcordanța dintre evoluția severă și modificările radiologice modeste, sindromul interstițial, suspecția complicațiilor, evidențierea eventualei necrotizări, cavități pulmonare, evoluția trenantă a pneumoniilor și diferențierea naturii infiltrației pulmonare.

Prin HRCT a fost evaluat tipul leziunii pulmonare, extinderea acesteia și prezența semnelor de afectare a căilor respiratorii mici, în conformitate cu definițiile Societății Fleischner. Extinderea modificărilor imagistice pulmonare a fost exprimată procentual în fiecare lob pulmonar (considerând că fiecărui lob îi revine 20% din parenchimul pulmonar). Extinderea totală a rezultat prin sumarea valorilor obținute pentru fiecare lob. La fel, a fost evaluată extinderea uni- sau bilaterală, precum și distribuția în plan longitudinal (inferior, mediu, superior, difuz) și transversal (central, periferic, difuz) [191].

Pneumonia a fost considerată vindecată în cazul ameliorării sau lipsei semnelor și simptomelor clinice, cu resorbția infiltratului radiologic.

#### *Examenul etiologic*

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.

La efectuarea bacterioscopiei a fost utilizată colorația Gram pentru detectarea bacteriilor, dar și colorația Wright-Giemsa și tuș (cerneală de India) pentru determinarea fungilor (*P.jirovecii*



și *C.neoformans*). În cazul suspjecției de infecție prin micobacterii tuberculoase sau nontuberculoase, au fost efectuate microscopia sputei/aspiratului bronșic cu colorația Ziehl-Neelsen (BAAR), metode biomoleculare (GeneXpert) și bacteriologice (cultura pe mediu solid Lowenstein-Jensen și cultura pe mediu lichid Middlebrook). Au fost procesate probe de clasificare Murray-Washington gradele IV și V (gradul IV = 10-25 celule epiteliale și >25 leucocite; gradul V = <10 celule epiteliale și >25 leucocite per câmp folosind o lentilă cu mărire redusă 100).

Examenul bacteriologic al sputei a fost efectuat la 81 dintre subiecții cercetării, iar spălături bronșice au fost prelevate în 35 cazuri. Validarea culturii a fost realizată prin aprecierea cantitativă: pentru expectorații libere  $\geq 10^6$  UFC/ml, pentru aspiratul bronșic  $\geq 10^5$  UFC/ml, pentru lavajul bronhoalveolar  $\geq 10^4$  UFC/ml.

Toate probele microbiologice au fost cultivate pe agar cu sânge și mediul Sabouraud conform procedurilor standard.

Antibioticograma a fost realizată prin metoda difuzimetrică (metoda Kirby-Bauer) și/sau prin metoda diluțiilor [195].

Lavajul bronhoalveolar, obținut prin bronhoscopie, care permite recoltarea de celule, particule anorganice sau agenți patogeni de la nivel bronhoalveolar pentru diagnosticarea diferitor infecții respiratorii la persoane imunocompromise.

Spectrul de antibierezistență bacteriană efectuată conform recomandărilor Comitetului European pentru Testarea Sensibilității Antimicrobiene (EUCAST - *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) [196] a fost variat și a inclus: monorezistență (rezistență la 1 preparat antibacterian), polirezistență (rezistență la cel puțin 1 preparat antibacterian din 2 grupe diferite), multidrogrezistență - MDR (rezistență la cel puțin 1 preparat antibacterian din 3 grupe diferite) sau a rezistenței extinse - XDR (păstrarea sensibilității la doar 1-2 antibacteriene din cele accesibile).

În majoritatea cazurilor confirmarea infecției prin SARS-CoV-2 și virusului gripal a fost efectuată prin Real Time RT-PCR (*Reversed Transcribed Polymerization Chain Reaction*) a secrețiilor nazofaringiene 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 - în cazul suspjecției meningitei criptococice.

### *Evaluarea complicațiilor*

Pentru evaluarea complicațiilor survenite la pacienții cu pneumonie au fost aplicate următoarele definiții:

Insuficiență respiratorie - incapacitatea plămânilor de a asigura schimbul gazos dintre aerul ambiant și sânge, exprimată prin  $PaO_2 < 60 \text{ mmHg}$  și/sau  $PaCO_2 > 45 \text{ mmHg}$ .

Pleurezie - revărsat pleural lichidian confirmat prin examen ultrasonografic și radiologic sau descris în cadrul examenului necroptic.

Complicații septice - termenul a inclus complicațiile precum: abcesul pulmonar, sepsisul, șocul septic, insuficiența de organe de geneză septică.

Abces pulmonar - focar circumscribit (rareori mai multe focare) de inflamație supurativă a parenchimului pulmonar cu evoluție spre necroză și excavare, manifestat imagistic prin sindrom cavităar, produs de alți germeni decât micobacteria tuberculozei.

Pentru a diferenția sepsisul, șocul septic și insuficiența de organe de geneză septică au fost aplicate definițiile conform celui de-al Treilea Consens Internațional Definiții pentru Sepsis și Șoc Septic [197].

Sepsis - disfuncție a organelor ce pune viața în pericol ca urmare a dereglărilor secundare a gazdei la infecție. Disfuncția de organ reprezintă o leziune acută de organ cu scorul total SOFA  $\geq 2$  puncte ca urmare a infecției.

Șoc septic - sepsis cu hipotensiune persistentă și/sau lactat  $> 2 \text{ mmol/L}$ , în ciuda resuscitării volemică adecvate.

Sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA) a fost definit în baza criteriilor: debutul acut al insuficienței respiratorii, infiltrate pulmonare bilaterale,  $PaO_2/FiO_2 < 200 \text{ mmHg}$ , presiunea inclavată în artera pulmonară  $< 18 \text{ mmHg}$  sau lipsa semnelor clinice de insuficiență ventriculară stânga [198].

Sindromul de coagulare intravasculară diseminată (CID) a fost stabilit în baza următoarelor criterii: contextul clinic, trombocitopenia, hipoprotrombinemia, hipofibrinogenemia, creșterea concentrației serice a produselor de degradare a fibrinei [199].

Sindromul de reconstrucție inflamatorie imună (IRIS) este prezent la pacienții infectați HIV cărora li se inițiază terapie antiretrovirală (ART) și include agravarea paradoxală a simptomatologiei clinice, în ciuda îmbunătățirii imunității. IRIS se manifestă în primele 2-8 săptămâni de la inițierea TARV prin acutizarea infecției oportuniste cronice sau apariția de infecții noi (TB, infecție herpetică, infecție cu CMVh etc.). De obicei, pacienții prezintă următoarele simptome: febră înaltă, apariția sau majorarea ganglionilor periferici sau mediastinali, extinderea leziunilor în SNC, extinderea procesului patologic evaluată prin radiografia cutiei toracice [200, 201].

### *Scorurilor prognostice utilizate*

Pentru subiecții cohortelor PI și PC au fost calculate scorurile prognostice de evaluare a pneumoniei comunitare (PSI [202], CURB-65 [174], CRB-65 [203], SCAP [204], IDSA/ATS [175], SOAR [205], SMART-COP [206] și SMRT-CO [206]). Istoric, aplicarea acestor scoruri a fost elaborată pentru evaluarea severității pneumoniilor comunitare. Ulterior, în contextul creșterii numărului de persoane imunocompromise, scorurile prognostice au fost preluate și pentru evaluarea severității pneumoniilor la imunocompromiși, însă nu au fost studiate pe larg.

Scorurile au fost calculate retrospectiv incluzând variabile clinice, imagistice și de laborator înregistrate pe parcursul internării în Institutul de Pneumologie, dar și prezența comorbidităților sau indicilor demografici.

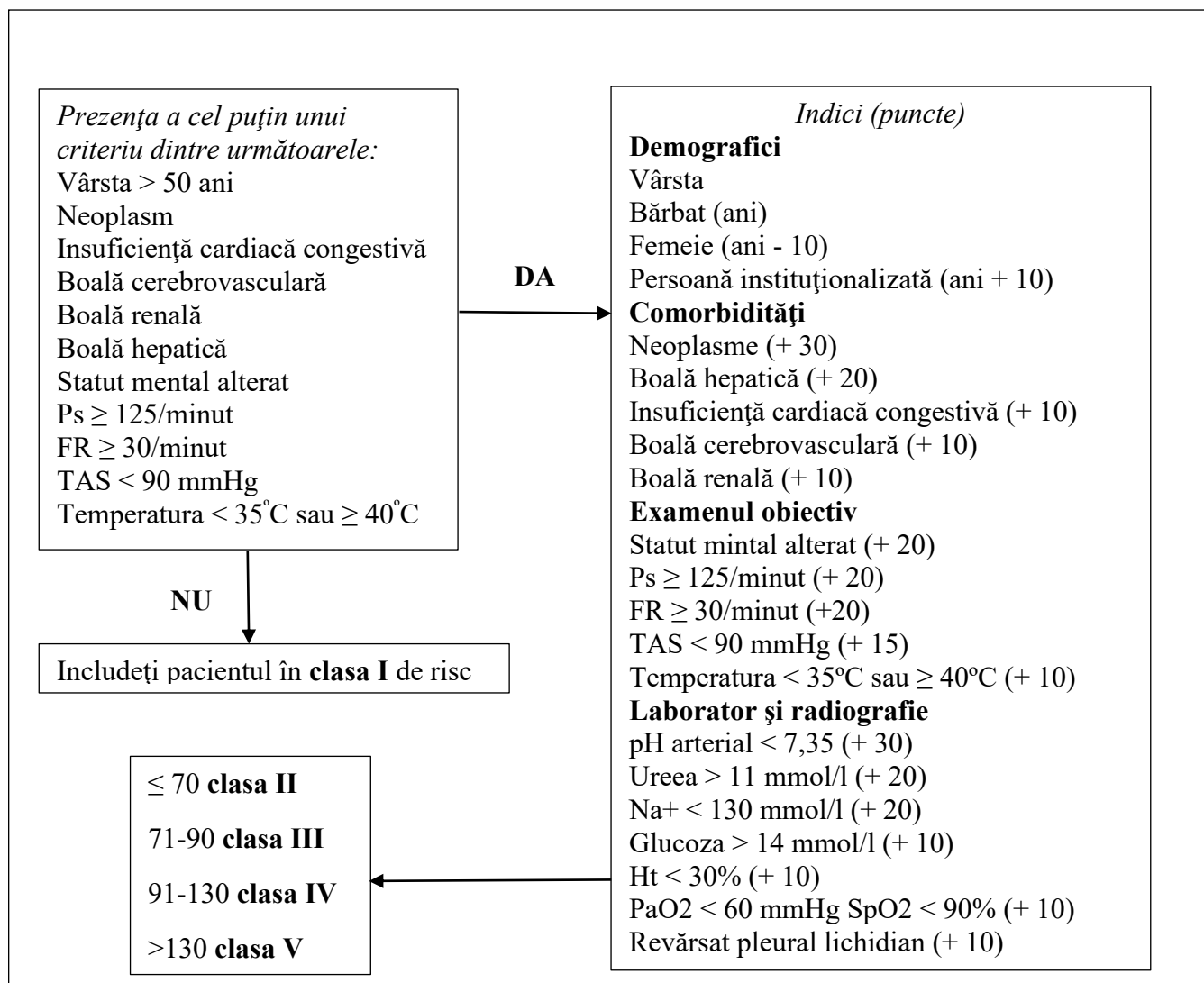
Scorul PSI (*Pneumonia Severity Index*) [173, 207, 208] – stratifică subiecții cu pneumonii în cinci clase prognostice, care reflectă riscul evoluției fatale în primele 30 zile de spitalizare (clasa I = 0,1-0,4%, clasa II = 0,6-0,7%, clasa III = 0,9-2,8%, clasa IV = 4-10%, clasa V = 27%). Scorul include evaluarea criteriilor demografice (vârsta și genul), prezența comorbidităților majore (neoplasme, boală hepatică, insuficiență cardiacă congestivă, boală cerebrovasculară, boală renală), devierilor unor parametri clinici, de laborator și prezența epanșamentului pleural lichidian la examenul ecografic și radiografic (Figura 2.2). Pacienții cu pneumonii care acumulează un scor total mai mare de 130 puncte prezintă un risc major de deces.

Scorurile CURB-65 și CRB-65 includ parametri simpli de evaluat la fiecare pacient reieșind și din datele examenului obiectiv, devin mai ușor de aplicat inclusiv la pacienții cu pneumonii tratați ambulator.

Evaluarea riscului de deces și a necesității spitalizării pacientului cu pneumonie prin scorul CURB-65 [174] include analiza a cinci criterii: confuzia, ureea > 7 mmol/l, frecvența respirației > 30/min, tensiunea arterială sistolică < 90 mmHg sau cea diastolică < 60 mmHg și vârsta ≥ 65 ani. Pentru fiecare criteriu prezent se acordă câte un punct, cazurile de PC sunt stratificate în trei clase de risc pentru survenirea decesului în următoarele 30 zile: risc scăzut - 0 puncte (0,7%); risc mediu - 1-2 puncte (2,1%-9,2%); risc înalt 3-5 puncte (14,5-57%).

Scorul CRB-65 [203], obținut prin excluderea valorilor ureei din scorul clasic CURB-65, este utilizat pentru evaluarea pacienților cu pneumonii la nivelul asistenței medicale primare.

ADROP (*Age, Dehydration, Respiratory failure, Orientation, Pressure*) este o alternativă a scorului CURB65, care are la bază următoarele criterii: vârsta (bărbați > 70 ani, femei > 75 ani), gradul de deshidratare (ureea serică > 7,4 mmol/l), insuficiența respiratorie (SaO<sub>2</sub> < 90% sau PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg); dereglările de orientare (confuzie) și hipotensiunea (tensiunea arterială sistolică < 90 mmHg) [209].



**Figura 2.2 Algoritm de calcul al scorului PSI [173]**

SOAR (Systolic blood pressure, Oxygenation, Age, Respiratory rate) include criteriile: TAS < 90 mmHg (1p.), PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 250 (1p.), Vârsta ≥ 65 ani (1 p.), FR ≥ 30/minut (1 p.), acumularea ≥ 2 puncte prezintă un risc de evoluție severă a pneumoniei [205].

Modalitatea de calcul a scorurilor: SMART-COP (Systolic blood pressure, Multilobar infiltrates, low Albumin level, Respiration rate, Tachycardia, Confusion, Oxygen, arterial pH) și modificarea acestuia (prin excluderea valorilor albuminei și a pH-lui) – SMRT-CO, SCAP (Severe Community Acquired Pneumonia), IDSA/ATS (Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society) și CAP-PIRO (Community Acquired Pneumonia - Predisposition, Infection, Reaction, Organ failure) este prezentată în Tabelul 2.1.

**Tabel 2.1 Modalitatea de calcul a scorurilor SMART-COP, SMRT-CO, SCAP, IDSA/ATS, SOAR**

| <b>SMART-COP<br/>SMRT-CO [206]</b>  | <b>SCAP [204]</b>  | <b>IDSA/ATS [175]</b>   | <b>CAP-PIRO<br/>[210]</b>  |
|---|--|---|--|
| TAS < 90 mmHg (2 p.)<br>Infiltrate multilobare (1 p.)<br>Albumina < 35 g/l (1 p.)<br>FR (1 p.):<br>vârsta ≤ 50 ani - ≥ 25/min<br>vârsta > 50 ani - ≥ 30/min<br>Tahicardia ≥ 125/min (1 p.)<br>Confuzie recentă (1 p.)<br>Oxygenul (2 p.):<br>vârsta ≤ 50 ani - SaO <sub>2</sub> ≤ 93%<br>vârsta > 50 ani - SaO <sub>2</sub> ≤ 90%<br>pH-ul arterial < 7,35 (2 p.)<br>Pentru scorul SMRT-CO nu se vor lua în calcul valorile albuminei serice și pH-lui arterial | *pH-ul arterial < 7,3 (13 p.)<br>*TAS < 90 mmHg (11 p.)<br><br>Confuzie (5 p.)<br>Ureea ≥ 10,7 mmol/l (5 p.)<br>FR > 30/min (9 p.)<br>PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 250 (6 p.)<br>Infiltrate multilobare (5 p.)<br>Vârsta ≥ 80 ani (5 p.) | *Ventilație mecanică<br>*Șoc septic necesitant de vasopresori<br><br>FR ≥ 30/min<br>PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 250<br><br>Infiltrate multilobare<br><br>Confuzie/dezorientare<br>Uremie (ureea ≥ 7,14 mmol/l)<br>Leucopenie (< 4000/mm <sup>3</sup> )<br>Trombocitopenie (< 100000/mm <sup>3</sup> )<br>Hipotermie (t < 36°C)<br>Hipotensiune necesitantă de repleție volemică agresivă | BPOC sau imunodeficiență (1 p.)<br>Vârsta >70 ani (1 p.)<br><br>Infecție:<br>Bacteremie (1 p.)<br><br>Infiltrate pulmonare (1 p.)<br><br>Șoc (1 p.)<br><br>Hipoxemie severă (1 p.)<br>Sindrom de detresă respiratorie acută (1 p.)<br><br>Insuficiență renală acută (1 p.) |
| ≥ 2 puncte = internare SATI   | Un criteriu major sau cel puțin două minore = risc de evoluție severă;<br>La fel ≥ 20 puncte = risc înalt de evoluție severă   | Un criteriu major sau cel puțin trei minore = risc de evoluție severă   | ≥ 4 puncte = risc de evoluție severă   |
| *- criteriu major, FR – frecvența respiratorie, TAS – tensiunea arterială sistolică, p – puncte.  |  |   |  |

Analiza statistică a fost efectuată prin intermediul programelor 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.

Scorurile de severitate sunt utilizate în practica clinică drept instrumente utile în a prognoza evoluția nefavorabilă a pneumoniilor. Nici unul dintre scorurile existente nu oferă acuratețea perfectă în vederea deciderii tacticii de tratament a fiecărui caz de pneumonie, fapt demonstrat și la pacienții cu imunosupresie. Astfel, aplicarea scorului PSI, pe lângă complexitatea calculării,

prezintă riscul subestimării severității pneumoniei la pacienții tineri fără comorbidități și, dimpotrivă, supraestimării la vârstnici, neevaluând factorii sociali și comorbiditățile

#### *Modalitatea de colectarea a datelor la subiecții cohorței PC*

Fiecărui subiect i-a fost perfectată o fișă individuală similară cu cea pentru subiecții cohorței PI, fiind aplicate aceleași definiții, valori normale pentru variabilele studiate și termeni de monitorizare. Au fost incluse datele clinice, imagistice, microbiologice și de laborator, la internare, pe parcursul spitalizării și la externare.

## **2.4 Metodele de prelucrare statistică**

Datele colectate de la subiecții incluși în studiu au fost inițial notate în fișe individuale și ulterior introduse într-un tabel electronic utilizând programul Microsoft Office Excell. Analiza statistică a fost efectuată prin intermediul programelor 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  $\chi^2$  (Chi pătrat) pentru variabilele discrete (catorogiale, inclusiv cele dihotomiale);
- testul Student (t): compararea a 2 loturi prin compararea mediilor pentru aceeași variabilă având distribuție parametrică (normal distribuită);
- testul Mann-Whitney (U): compararea a mai mult de 2 loturi prin compararea globală a mediilor pentru aceeași variabilă având distribuție neparametrică.

Analiza corelației între variabilele continue a fost efectuată prin determinarea coeficienților de corelație Pearson (când variabilele sunt aproximativ normal distribuite), respectiv Spearman (în caz că variabilele nu sunt normal distribuite sau sunt variabile ordinale).

Coeficientul de corelație (Pearson și/sau Spearman) este un număr cuprins între -1 și +1. Punctul -1 caracterizează o relație perfect lineară negativă (legătura inversă), punctul +1 caracterizează o relație perfect lineară pozitivă (legătura directă) Pentru interpretarea acestor coeficienți s-au utilizat următoarele criterii [211, 212]:

- valoarea coeficientului de corelație mai mare sau egală cu  $\pm 1$  - corelație foarte puternică;
- valoarea coeficientului de corelație cuprinsă între  $\pm 0,99$  și  $\pm 0,70$  - corelație puternică;
- valoarea coeficientului de corelație cuprinsă între  $\pm 0,69$  și  $\pm 0,30$  - corelație medie;
- valoarea coeficientului de corelație cuprinsă între  $\pm 0,0$  și  $\pm 0,29$  - corelație slabă;
- valoarea coeficientului de corelație 0 - corelația nu există.

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 [213]. 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 a scorurilor prognostice a fost apreciată prin construirea curbelor ROC (Receiver Operating Characteristic) și calcularea AUC (Area Under Curve).

Analiza ROC este o metodă fundamentală în evaluarea unui test clinic sau instrument prognostic. Curba ROC permite selectarea valorii critice cu sensibilitate și specificitate optimă (pragul de decizie) pentru fiecare test evaluat. Această curbă rezultă din reprezentarea grafică a ratei adevărat pozitive (sensibilității) funcție de cea fals negativă (1 - specificitatea) pentru valorile critice ale unei variabile (test). Astfel, unei sensibilități înalte îi corespund valori mari pe axa Y a graficului ROC, pe când specificității înalte - valori mici pe axa X. Prin urmare, valoarea prag a unui test corespunde punctului cel mai apropiat de colțul din stânga sus a graficului ROC.

Prin calcularea ariei de sub curbă (AUC), în cadrul analizei curbei ROC, este posibilă aprecierea acurateței cu care testul evaluat discriminează subiecții cu și fără patologie. Interpretarea valorilor AUC este realizată după cum urmează:

- 0,90-1,0 - excelent;
- 0,80-0,90 - bun;
- 0,70-0,80 - acceptabil;
- 0,60-0,70 - slab;
- 0,50-0,60 - nesatisfăcător.

AUC egală cu 1 corespunde unui test perfect cu o sensibilitate și specificitate de 100% [214].

## **2.5 Concluzii la capitolul 2**

1. În scopul realizării obiectivelor cercetării a fost efectuat un studiu tip observațional descriptiv transversal și analitic.
2. Lotul de studiu a inclus 192 de pacienți cu pneumonii, 96 de subiecți imunocompromiși și 96 subiecți imunocompetenți, spitalizați în cadrul Institutului de Pneumologie „Chiril Draganiuc” în perioada anilor 2018-2023.

3. Subiecții au fost evaluați clinic, imagistic și paraclinic conform protocoalelor clinice naționale și ghidurilor internaționale.
4. Pentru evaluarea aspectelor evolutive au fost aplicate scorurile prognostice (PSI, CURB-65, CRB-65, SCAP, IDSA/ATS, ADROP, SOAR, SMART-COP și SMRT-CO).
5. Metodele statistice utilizate au fost selectate în funcție de ipotezele înaintate în obiectivele cercetării și au inclus statistici descriptive, comparative, corelaționale, de regresie și analiza ROC.



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

#### 3.1 Caracteristica pneumoniilor la imunocompromiși

##### 3.1.1 Caracteristica generală a lotului de pacienți imunocompromiși cu pneumonii

Au fost supuși analizei statistice 192 de pacienți a căror pneumonie a fost confirmată imagistic și prin date de laborator.

În conformitate cu criteriile enunțate mai sus pentru statutul de imunocompromis, au fost incluși în studiu 96 de pacienți cu imunosupresie, dintre care 60 (62,5%) femei și 36 (37,5%) bărbați, cu vârsta medie de 53,2±14 ani (valoare cuprinsă între 25 și 82 ani).

Majoritatea pacienților (Tabel 3.1) au fost de vârstă mai mare de 36 ani (85,4% din subiecții imunocompromiși). Subiecții sub 36 ani au fost 13 (13,6%).

**Tabel 3.1 Structura lotului de studiu PI (N=96) conform vârstei și genului**

|                | 18-25 |   | 26-35 |      | 36-45 |      | 46-55 |      | 56-65 |      | ≥ 65 |      | Total     |             |
|----------------|-------|---|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|------|------|-----------|-------------|
|                | N     | % | N     | %    | N     | %    | N     | %    | N     | %    | N    | %    | N         | %           |
| <b>Bărbați</b> | 1     | 1 | 5     | 5,2  | 9     | 9,4  | 6     | 6,3  | 21    | 21,9 | 7    | 7,3  | <b>36</b> | <b>37,5</b> |
| <b>Femei</b>   | 0     | - | 8     | 8,3  | 8     | 8,3  | 10    | 10,4 | 8     | 8,3  | 13   | 13,5 | <b>60</b> | <b>62,5</b> |
| <b>Total</b>   | 1     | 1 | 13    | 13,6 | 17    | 17,7 | 8     | 8,3  | 29    | 30,2 | 20   | 20,8 | <b>96</b> | <b>100</b>  |

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), într-o proporție mai mică au fost pacienții posttransplant (2/96, 2%) și un pacient cu imunodeficiență primară (agamaglobulinemie X linkată) (Figura 3.1).

În 42 cazuri (95,4%) dintre cei 44 pacienți cu HIV infecție (Tabel 3.2), au fost cu nivelul CD4 sub 500 celule/μl, inclusiv în 68,1% (30/44) cazuri cu valoarea CD4 sub 100 celule/μl. Diagnosticul de HIV infecție confirmată primar (la etapa sindromului imunodeficienței imune) a fost stabilit în 59,1% cazuri (26/44).

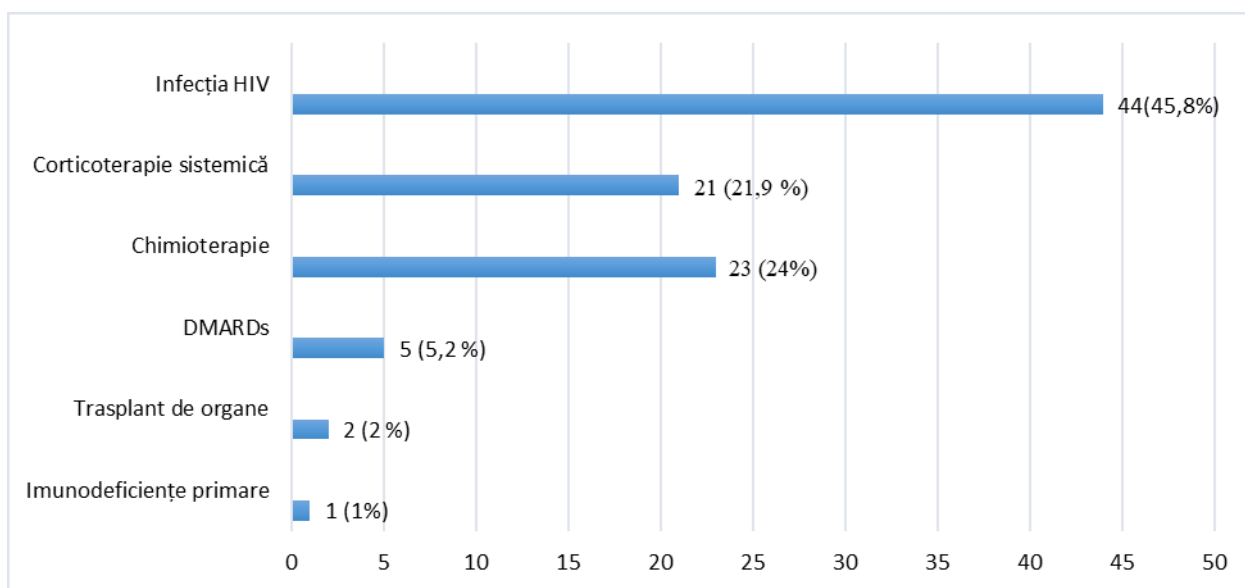
Dintre pacienții cu diagnostic cunoscut de infecție HIV (18/44, 40,9%), doar jumătate din ei au urmat tratament antiretroviral, iar 5 pacienți au raportat administrarea TARV neregulată.

Corticoterapia sistemică de lungă durată a fost remarcată la pacienții cu pneumopatii interstițiale difuze (sarcoidoza, pneumonita interstițială nespecifică, pneumonita de hipersensibilitate), pacienții post-infecție SARS-CoV-2, astm bronșic sever, boli autoimune (lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă).

**Tabel 3.2 Distribuția pacienților cu HIV infecție în funcție de nivelul CD4 (N=44)**

| CD4 (celule/mm <sup>3</sup> ) | >500 | 499-300 | 299-200 | 199-100 | 99-50 | < 50 |
|-------------------------------|------|---------|---------|---------|-------|------|
| Nr. pacienți                  | 2    | 4       | 3       | 5       | 7     | 23   |
| %                             | 4,5  | 9,1     | 6,8     | 11,4    | 16    | 52,2 |

Structura și rata comorbidităților la pacienții imunocompromiși sunt ilustrate în Tabel 3.3. 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 24% (23/96), 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).



**Figura 3.1 Cauzele imunosupresiei**

Pneumonia la imunocompromis a fost subdiagnosticată la etapa prespitalicească, deseori fiind necunoscut statutul imun, iar manifestările clinice caracteristice pneumoniei au fost modeste într-un număr important de cazuri. Mai des PI a fost confundată cu pneumopatii interstițiale difuze, tuberculoză pulmonară, bronșiectazii sau a fost stabilit diagnosticul prezumtiv de proces pulmonar diseminat de etiologie neclară.

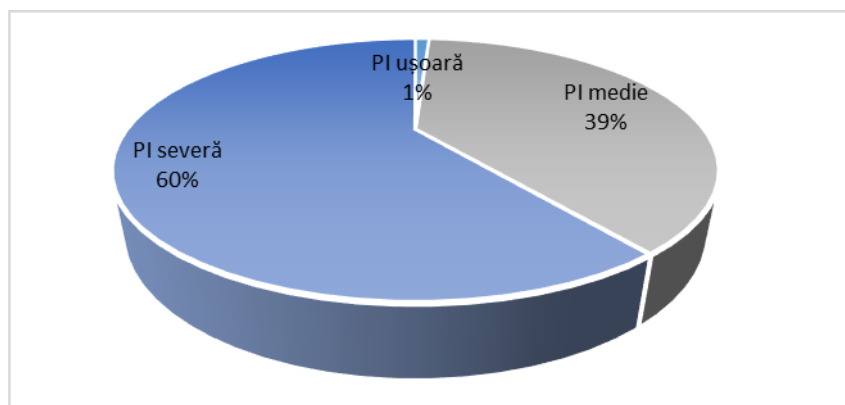
**Tabel 3.3 Rata comorbidităților la pacienții imunocompromiși cu pneumonii**

|   | <b>Număr absolut<br/>n = 96</b> | <b>% (95 % CI)</b> |
|---|---------------------------------|--------------------|
| Fumatul   | 16                              | 16,7 (9,4 – 25,0)  |
| Alcoolism   | 1                               | 1 (0 – 3,1)        |
| BPOC, AB  | 4                               | 4,2 (1,0 – 8,3)    |
| TBC, sechele  | 16                              | 16,7 (9,4 – 24,0)  |
| Bronșiectazii   | 7                               | 7,3 (2,1 – 12,5)   |
| PID   | 11                              | 11,5 (5,2 – 17,7)  |
| ICC, CPI  | 24                              | 25,3 (16,8 – 33,7) |
| Ciroză hepatică   | 11                              | 11,5 (6,3 – 17,7)  |
| Diabet zaharat  | 15                              | 15,8 (8,4 – 24,2)  |
| BCR   | 2                               | 2,1 (0 – 6,3)      |
| BCV   | 3                               | 3,1 (0 – 7,3)      |
| Malnutriție   | 21                              | 21,9 (14,6 – 30,2) |
| Obezitate   | 21                              | 21,9 (13,5 – 31,3) |
| Narcomanie  | 2                               | 2,1 (0 – 5,2)      |
| Asplenie  | 4                               | 4,2 (1,0 – 8,3)    |
| Neoplasme   | 23                              | 24 (15,6 - 32,3)   |
| 0 comorbidități   | 0                               | -                  |
| 1 comorbiditate   | 30                              | 31,3 (21,9 – 40,6) |
| ≥ 2 comorbidități   | 66                              | 68,8 (59,4 – 78,1) |
| BPOC- bronhopneumopatie cronică obstructivă; AB – astm bronșic; PID – pneumopatie interstițială difuză; ICC – insuficiență cardiacă cronică; CPI – cardiopatie ischemică; BCR – boală cronică renală; boală cerebro-vasculară |                                 |                    |

Durata simptomelor până la spitalizare a pacienților imunocompromiși a fost 7,5 zile (IQ 5-14), iar mediana adresării primare la medic a fost 6 zile (IQ 3-9).

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 (Figura 3.2). 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 invazivă 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).



**Figura 3.2** Repartizarea pacienților cu PI după grupe de severitate

### 3.1.2 Aspectele clinice și de laborator ale pneumoniilor la imunocompromiși

#### *Simptomele clinice ale bolii*

Simptomele clinice ale pneumoniei evidențiate la subiecții imunocompromiși sunt reprezentate în Tabel 3.4. Manifestările clinice au inclus semne ale sindromului de impregnare infecțioasă, semne de afectare a căilor respiratorii superioare/inferioare și de implicare a pleurei.

**Tabel 3.4** Simptome prezentate de subiecții imunocompromiși (N=96)

| Simptomul             | N  | %    | 95%CI     |
|-----------------------|----|------|-----------|
| Febră                 |    |      |           |
| lipsa                 | 9  | 9,4  | 5,2-14,6  |
| <38 <sup>0</sup> C    | 34 | 35,4 | 28,1-43,8 |
| 38-39 <sup>0</sup> C  | 40 | 41,7 | 32,3-51   |
| >39 <sup>0</sup> C    | 13 | 13,5 | 8,3-19,8  |
| Frison                | 7  | 7,3  | 3,1-11,5  |
| Junghi toracic        | 22 | 22,9 | 16,7-30,2 |
| Tuse                  | 91 | 94,8 |           |
| seacă                 | 50 | 52,1 | 42,7-60,4 |
| productivă            | 41 | 42,7 | 34,4-31   |
| Expectorații          | 46 | 47,9 |           |
| caracter mucos        | 18 | 18,8 | 12,5-24   |
| caracter mucopurulent | 15 | 15,6 | 9,4-22,2  |
| caracter hemoptoic    | 13 | 13,5 | 8,3-19,3  |
| Dispnee, mMRC         | 79 | 82,3 |           |
| mMRC 1                | 2  | 2,1  | 0-5,2     |
| mMRC 2                | 29 | 30,2 | 20,8-38,5 |
| mMRC 3                | 23 | 24   | 15,6-32,3 |
| mMRC 4                | 25 | 26   | 17,7-35,4 |
| Mialgii               | 12 | 12,5 | 7,3-17,7  |
| Vome                  | 6  | 6,3  | 3,1-9,4   |
| Transpirații          | 38 | 39,6 | 31,8-47,9 |
| Semne catarale        | 23 | 24,5 | 17,9-30,5 |
| Anosmie               | 7  | 7,3  | 2,1-12,5  |
| Ageuzie               | 4  | 4,2  | 1-8,3     |

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 imunocompromiși a fost transpirațiile 39,6% (38/96) cazuri. Frisoanele au fost prezente mai rar, doar în 7,3% (7/96) 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 raportat expectorații mucoase și în 15,6% (15/96) - expectorații mucopurulente, hemoptiziile constituind 13,5% (13/96) la pacienții imunodeprimați.

Afectarea pleurală exprimată prin junghi toracic s-a înregistrat la 22,9% (22/96) subiecți.

Dintre manifestările clinice extrapulmonare, mialgiile au fost raportate în 12,5% (12/96), iar voma – într-o proporție mai mică (6,3%, 6/96). În contextul pandemiei Covid-19, rata altor simptome asociate cu infecția virală gripală sau prin SARS-CoV-2 a fost după cum urmează: semne catarale - 25% (24/96), anosmie - 7,3% (7/96), ageuzie - 4,2% (4/96).

#### *Semnele clinice prezentate la debutul bolii*

Deși dispneea a fost în 82% cazuri, tahipneea a fost remarcată doar în 16,6% (16/96). În 23% (22/96) cazuri pacienții au prezentat tahicardie și doar în 6,3% (6/96) a fost prezentă tahicardia severă (FCC >120 contracții/minut). O pondere importantă au avut-o pacienții hipotensivi cu pneumonie 18,8% (18/96). Oliguria a fost decelată în 10,4% (10/96) dintre acești pacienți.

Semnele clinice ale pneumoniilor la imunocompromiși sunt foarte modeste.

La examenul obiectiv tablou auscultativ normal (murmur vezicular) nu a fost evidențiat la nici un subiect al cohorței PI. Semnele fizice ale sindromului de condensare pulmonară au fost rare în cohorta PI. (Tabel 3.5) Astfel, crepitațiile au fost decelate în 27% cazuri (26/96), iar suflu tubar patologic – doar în 3,1% (3/96), mult mai rar decât la persoanele imunocompetente cu pneumonii comunitare. Fapt care poate fi explicat prin predominanța infiltrației interstițiale și nu a alveolitei exsudative la acest grup de pacienți, La imunocompromiși a fost remarcat mai frecvent murmur vezicular diminuat 71,9% (69/96) și într-o proporție mai mică ralurile subcrepitante - 18,8% (18/96). Sindromul bronhoobstructiv exprimat prin raluri sibilante și ronflante, a fost evidențiat în 9,4% (9/96) cazuri. La debutul bolii 18,8% (18/96) subiecți au fost în stare de confuzie.

**Tabel 3.5 Semnele fizice ale pneumoniilor la subiecții imunocompromiși**

| <b>Semnul clinic</b>                  | <b>N</b>   | <b>%</b>   | <b>95%IC</b> |
|---------------------------------------|------------|------------|--------------|
| Confuzie                              | 18         | 18,8       | 12,5-26      |
| Bronhofonie/pectorilocvie afonă       | 8          | 8,4        | 4,2-12,6     |
| Submatitate/matitate                  | 13         | 13,5       | 8,3-19,8     |
| Sufly tubar                           | 3          | 3,1        | 0-7,3        |
| Diminuarea murmurului vezicular       | 69         | 71,9       | 63,5-79,2    |
| Raluri crepitante                     | 26         | 27,1       | 19,8-34,4    |
| Raluri subcrepitante                  | 18         | 18,8       | 12,5-25      |
| Raluri sibilante/ronflante            | 9          | 9,4        | 5,2-13,5     |
| Tahipnee (> 22 r/minut)               | 13         | 13,5       | 8,3-18,8     |
| Severă ( $\geq 30$ r/minut)           | 3          | 3,1        | 0-7,3        |
| SaO <sub>2</sub> , %                  |            |            |              |
| mediana (IQ)                          | 94 (88-96) | 94 (88-96) |              |
| $\geq 96\%$                           | 33         | 34,5       | 25-42,7      |
| 90-95%                                | 38         | 39,6       | 24-40,6      |
| <90%                                  | 25         | 26         | 26-42,7      |
| Tahicardie (> 100/minut)              | 16         | 16,7       | 10,4-24      |
| Severă (>120/minut)                   | 6          | 6,3        | 3,1-10,4     |
| TAs < 90 mmHg și/sau TAd < 60 mmHg    | 18         | 18,8       | 12,5-26      |
| IMC, kg/m <sup>2</sup> , mediana (IQ) | 22 (18-26) | 22 (18-26) |              |
| $\leq 18,5$                           | 26         | 27,1       | 19,8-34,4    |
| 18,5-25                               | 44         | 45,8       | 37,5-54,2    |
| 25-29,9                               | 7          | 7,3        | 3,1-12,5     |
| $\geq 30$                             | 19         | 19,8       | 12,7-27,1    |
| Oligurie                              | 10         | 10,4       | 6,3-15,6     |

Asocierea semnelor de insuficiență respiratorie (hipoxemică), considerate ca și criteriile de severitate ale pneumoniei, au prezentat 65,6% (63/96) din subiecți, dintre care hipoxemie severă (SaO<sub>2</sub> <90%) – 39,6% (25/63). Ventilația noninvazivă prin CPAP a fost aplicată la 10 pacienți, iar o rată mai mare de pacienți au necesitat ventilația mecanică invazivă (15,6; 15/96). Oxigenoterapia a fost utilizată la pacienții cu hipoxemie moderată (SaO<sub>2</sub> 90-95%).

Conform IMC (indicele masei corporale), cea mai mare rată au avut-o subiecții normoponderali 45,8% (44 cazuri), dar se remarcă și un număr important de pacienți (27%, 26/96) cu IMC scăzut (sub 18,5 kg/m<sup>2</sup>), mai frecvent asociat cu HIV infecție sau postchimioterapie. Pacienți supraponderali au fost într-o rată mai mică (19,8%, 19/96), având ca și cauză mai frecventă de imunosupresie utilizarea corticoterapiei sistemice de lungă durată.

#### *Modificările hemoleucogramei și ale unor parametri biochimici*

Modificările hematologice au fost variate (Tabel 3.6). La 1/2 dintre subiecții cohorței PI (43,6%, 41/96) numărul leucocitelor în sângele periferic a fost în limitele normei ( $4-9 \cdot 10^9/l$ ).

Majorarea numărului de leucocite ( $>9 \cdot 10^9/l$ ) a fost decelată în 40,6%(38/96) din cazuri, dintre care leucocitoza severă cu valorile peste  $25 \cdot 10^9/l$  a fost înregistrată în 5,3% (5/96) cazuri.

Leucopenia ( $< 4 \cdot 10^9/l$ ) a fost remarcată într-un număr mai mic de cazuri (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).

**Tabel 3.6 Modificări hematologice la subiecții cohorței PI (N=96)**

|  | N  | %    | 95%CI       |
|--|----|------|-------------|
| Eritrocite $< 3 \cdot 10^{12}/l$           | 18 | 18,8 | 11,5-26     |
| Hemoglobina $< 120$ g/l                    |    |      |             |
| 100-120 g/l                                | 25 | 26   | 34,4-53,1   |
| 70-100 g/l                                 | 19 | 19,8 | 12,5-28,5   |
| $< 70$ g/l                                 | 10 | 10,4 | 5,5-16,7    |
| Nr.leucocite normal $4-9 \cdot 10^9/l$     | 41 | 43,6 | 34-53,2     |
| Leucocitoză $> 10 \cdot 10^9/l$            |    |      |             |
| ușoară $10-12 \cdot 10^9/l$                | 14 | 14,9 | 8,5-22,3    |
| moderată $12-25 \cdot 10^9/l$              | 19 | 20,2 | 12,8-28,7   |
| severă $> 25 \cdot 10^9/l$                 | 5  | 5,3  | 1,1-9,6     |
| Leucopenie $< 4 \cdot 10^9/l$              | 15 | 16   | 8,5-24,4    |
| Limfopenie                                 |    |      |             |
| ușoară 16-20%                              | 14 | 14,6 | 8,3-20,8    |
| moderată 10-15%                            | 26 | 27,1 | 18,8-36,4   |
| severă $< 10\%$                            | 24 | 25   | 16,7-43,7   |
| Deviere a formulei leucocitare spre stânga |    |      |             |
| ușoară 7-10%                               | 6  | 6,3  | 2,1-11,5    |
| moderată $> 11\%$                          | 3  | 3,1  | 0-7,3       |
| mielocite/metamielocite                    | 2  | 2,1  | 0-5,2       |
| Raportul neutrofile-limfocite (RNL)        | 31 | 32,6 | 23,2 – 42,1 |
| Trombocitopenie $< 160 \cdot 10^9/l$       | 17 | 17,5 | 4,0-10,4    |
| Trombocitoză $> 380 \cdot 10^9/l$          | 11 | 11,5 | 3,2-5,2     |
| VSH accelerat                              |    |      |             |
| ușor 21-30 mm/oră                          | 7  | 7,3  | 2,1-22,9    |
| moderat 31-40 mm/oră                       | 14 | 14,6 | 8,3-62,5    |
| sever $> 40$ mm/oră                        | 51 | 53,1 | 43,8-62,5   |

Modificarea numărului trombocitelor a fost observată în 29% (28/96) cazuri, la 17,5% (17/96) dintre subiecți aceasta a fost dată de trombocitopenie, iar la 11,5% (11/96) a fost înregistrată trombocitoza. Se poate remarca o frecvență înaltă a VSH majorată, care a fost identificată la 75% (72/96) din cazuri. Raportul neutrofile-limfocite (RNL) a fost majorat ( $\geq 5$ ) la o treime din pacienți, fiind un indicator al inflamației sistemice.

Devierile parametrilor biochimici sunt prezentate în Tabel 3.7. Valori înalte ale LDH ( $\geq 450$  U/L) au fost înregistrate în 66,7% (54/96). Proteina C reactivă majorată ( $\geq 12$  mg/l) a fost

**Tabel 3.7 Modificările indicilor biochimici în cohorta PI (N=96)**

|                                | N  | %    | 95%CI       |
|--------------------------------|----|------|-------------|
| Proteina C reactivă            |    |      |             |
| <12 mg/l                       | 35 | 36,4 | 9,2 - 30,2  |
| 12-36 mg/l                     | 21 | 22,6 | 24,7-50,5   |
| > 36 mg/l                      | 37 | 39,8 | 31 – 53,5   |
| Procalcitonina <sup>#</sup>    | 4  | 4,3  | 0 – 7,1     |
| LDH <sup>*</sup>               | 54 | 66,7 | 46,5 – 69,0 |
| Transaminaze crescute          |    |      |             |
| < 2 norme                      | 15 | 15,6 | 8,3 - 22,9  |
| 2-3 norme                      | 2  | 2,1  | 0 - 5,2     |
| >3 norme                       | 0  | 0    | -           |
| Creatinina >115 mmol/l         | 27 | 28,1 | 16,8 - 33,7 |
| Ureea > 8.5 mmol/l             | 28 | 29,6 | 14,7 - 31,6 |
| Glicemia > 6 mmol/l            | 41 | 48,3 | 22,4 - 41,2 |
| Indicele de protrombină < 80%* | 15 | 18,5 | 9,9-27,2    |
| Proteina totală < 60 g/l**     | 17 | 28,8 | 18,6-40,7   |
| Albumina < 30 g/l***           | 23 | 35,9 | 23,4-48,4   |
| *N=81; **N=59; ***N=64; #N=21  |    |      |             |

identificată în 62% (58/96) cazuri. Sinteza PCR nu este influențată de stările de imunosupresie, fiind un biomarker util și în diagnosticul pneumoniilor la imunocompromiși. Procalcitonina a fost majorată într-un număr mic de cazuri (4/96, 4,3%). Concentrațiile plasmatice ale PCT sunt influențate semnificativ de funcția renală, terapia de substituție renală și neutropenie, fapt ce explică valorile normale ale PCT la pacienții imunocompromiși cu pneumonii în lotul studiat.

La necesitate pacienții au fost investigați și pentru infecțiile virale hepatice (5 cazuri confirmate), toxoplasma și citomegalovirus (2 cazuri) cu eventuale afectări hepatice. Deși nu a fost scopul să evaluăm funcția hepatică, dar transaminazele în 17,7% (17/96) cazuri au fost majorate, mai frecvent înregistrându-se valori moderate. Sindromul hepatopriv a fost exprimat prin hipoproteinemie la 28,8% (17/59) pacienți și hipoalbuminemie la 39,5% (23/64) cazuri, mai rar înregistrându-se protrombina micșorată în 18,5% (15/81) 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.

Ponderea înaltă a modificărilor biochimice reflectă severitatea bolii la subiecții studiului, care este dată nu doar de insuficiența respiratorie, ci și de alterarea funcțională și a altor organe și sisteme.



### 3.1.3 Caracteristica imagistică a pneumoniilor la imunocompromiși

Este recunoscut faptul că și aspectele imagistice sunt mai modeste în cazul pneumoniilor la imunocompromiși (reactivitate imună slabă și întârziată, imposibilitatea formării infiltratelor pulmonare). Modificările radiologice sunt ilustrate în Tabel 3.8. În majoritatea cazurilor analizate a fost evidențiată extinderea bilaterală (83,3%, 80/96) și afectarea multilobară (91,7%, 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) (Figura 3.5) și consolidări focale (66,7%, 64/96).

Opacitatea, bronhograma aerică (hipertransparențe tubulare, reprezentând bronhiile cu conținut aeric în proiecție longitudinală) și semnul siluetei (ștergerea conturului unei structuri anatomice) - toate definesc sindromul de condensare pulmonară identificat în jumătate din cazuri, mai frecvent fiind expresia pneumoniei bacteriene (Figura 3.5 A-C). De regulă, majoritatea infecțiilor pulmonare cauzate de bacterii prezintă o consolidare unilaterală, segmentară sau lobară, ocazional însoțită de revărsat pleural, în lotul PI constituind 14,6% (14/96). Frecvența modificărilor radiologice depinde de agentul patogen bacterian care stă la baza acesteia. De exemplu, pneumonia prin *H.influenzae* poate prezenta și infiltrate interstițiale sau mixte (interstițial-alveolare), fiind dificil de diferențiat cu pneumonia pneumocistică.

**Tabel 3.8 Expresia imagistică a pneumoniei la imunocompromiși (N=96)**

|  | <b>n</b> | <b>%(95%IC)</b>  |
|--|----------|------------------|
| Afectare multilobară                   | 88       | 91,7 (85,4-96,9) |
| Opacități interstițiale difuze         | 76       | 79,2 (69,8-87,5) |
| Sticlă mată                            | 41       | 42,7 (33,3-66,7) |
| Consolidări focale                     | 64       | 66,7 (57,3-76)   |
| Opacități mixte                        | 60       | 62,5 (53,1-71,9) |
| Noduli cu sau fără excavație           | 28       | 29,2 (20,8-38,5) |
| Leziuni cavitare                       | 10       | 10,4 (4,2-16,7)  |
| Limfadenopatie hilară sau mediastinală | 11       | 11,5 (5,2-18,8)  |
| Epanșament pleural lichidian           | 14       | 14,6 (8,3-21,9)  |
| Afectare bilaterală                    | 80       | 83,3 (76-89,6)   |
| Numărul de câmpuri pulmonare afectate  |          |                  |
| 1                                      | 11       | 11,5 (5,2-18,8)  |
| 2                                      | 12       | 12,5 (6,5-18,8)  |
| 3                                      | 10       | 10,4 (5,2-16,7)  |
| ≥4                                     | 63       | 65,6 (56,3-75)   |

Pneumonia cauzată de *P. aeruginosa* sau *S. aureus* este adesea asociată cu destrucție și formarea cavitațiilor, noduli cavitari (datorită embolilor septici), de regulă, complicată cu abces sau

empiem. O pondere importantă au avut-o nodulii pulmonari (Figura 3.5 F,G) cu sau fără excavație (29,2%, 28/96), mai frecvent fiind de etiologie fungică sau bacteriană (Figura 3.5 H-I).

Spectrul leziunilor imagistice în infecțiile fungice este unul variat. Cele mai frecvente leziuni pulmonare sunt: opacitățile nodulare multiple, confluențe, care formează zone de condensare omogenă, alternate cu zone de țesut pulmonar normal – aspect în mozaic); leziuni tip ”sticlă mată” (atenuare difuză, bilaterală, omogenă, pe fonul căreia se vizualizează structurile vasculare și bronșice) în distribuție omogenă, cu afectarea preponderentă a lobilor superiori, segmentelor apicale ale lobilor inferiori, leziuni interstițiale exprimate prin opacități liniare septale și nonseptale asociate sau nu cu arii de sticlă mată și consolidări.

Mai rar se atestă cavități (pneumatocele – leziuni cavitare cu pereți subțiri apărute prin mecanism de supapă și care poartă un caracter foarte dinamic, se modifică sau chiar dispar de la o zi la alta) sau chisturi, limfadenopatii mediastinale/hilare, noduli excavați.

**Tabel 3.9 Distribuția leziunilor pulmonare, obținute prin HRCT toracic, la pacienții imunocompromiși cu pneumonii (N=38)**

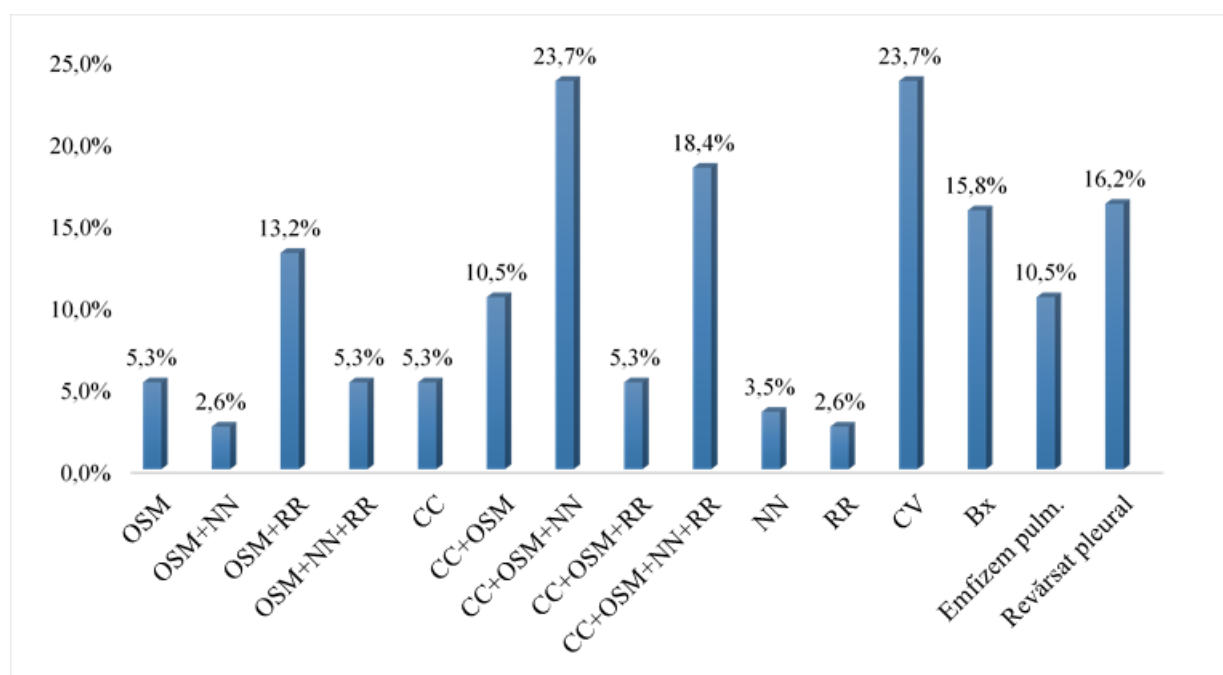
|                          | N  | %    | 95% CI    |
|--------------------------|----|------|-----------|
| Extinderea leziunii (%)  |    |      |           |
| ≤ 20                     | 4  | 10,8 | 2,7-21,6  |
| > 20 și ≤ 40             | 11 | 29,7 | 16,2-45,9 |
| > 40                     | 22 | 59,5 | 43,2-75,7 |
| Distribuție coronară     |    |      |           |
| Ventral                  | 4  | 10,8 | 2,7-21,6  |
| Dorsal                   | 4  | 10,8 | 2,7-21,6  |
| Difuz                    | 29 | 78,4 | 64,9-91,8 |
| Distribuție orizontală   |    |      |           |
| ventral                  | 1  | 2,7  | 0-8,1     |
| periferic                | 2  | 5,4  | 0-13,5    |
| Difuz                    | 34 | 91,9 | 83,8-100  |
| Distribuție verticală    |    |      |           |
| zone superioare          | 2  | 5,4  | 0-13,5    |
| zone medii               | 3  | 8,1  | 0-16,2    |
| zone inferioare          | 5  | 13,5 | 2,8-24,3  |
| Difuz                    | 27 | 73   | 59,5-86,5 |
| Distribuție tip ”mozaic” | 11 | 29,7 | 16,2-45,9 |

Astfel, în majoritatea cazurilor (66,7%, 60/96) au fost evidențiate opacități de tip mixt, preponderent semne radiologice ale sindromului de condensare pulmonară asociate cu leziuni interstițiale (Figura 3.5 A-C). Într-o proporție mai mică au fost identificate leziunile cavitare (10,4%, 10/96) (Figura 3.5 D-G), de regulă, cauzate de infecția stafilococică sau pneumocistică. Limfadenopatia hilară sau mediastinală (11,5%, 11/96), deseori fiind manifestarea infecției HIV sau a neoplaziilor. Modificările radiologice corelate cu manifestările clinice adesea sunt elementul

decisiv în deciderea diagnosticului clinic atât de etiologie infecțioasă, cât și neinfecțioasă, în special în cazurile în care confirmarea microbiologică sau morfologică a ipotezei diagnostice eșuează sau nu este posibil de realizat. În asemenea cazuri complementarea examenului radiografic cu examinarea prin HRCT este indispensabilă.

*Tabloul imagistic prin tomografie computerizată de înaltă rezoluție*

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%).



OSM – opacități tip sticlă mată; CC - consolidări; NN - micronodulație centrilobulară; RR- reticulație; CV- leziuni cavitare; Bx - bronșiectazii

**Figura 3.3 Pattern-urile imagistice detectate prin HRCT la pacienții imunocompromiși cu pneumonii**

În intervalul de extindere  $> 20 \leq 40$  au fost incluse 30% (11/38) din cazuri. Evaluarea distribuției în plan coronar, orizontal și vertical este prezentată în tabelul (Tabel 3.9). Afectarea difuză a avut cea mai înaltă frecvență în toate cele 3 planuri analizate. Localizarea leziunilor pulmonare nu a fost cu predilecție în anumite zone pulmonare, distribuția în toate cele 3 planuri fiind similară.

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%).

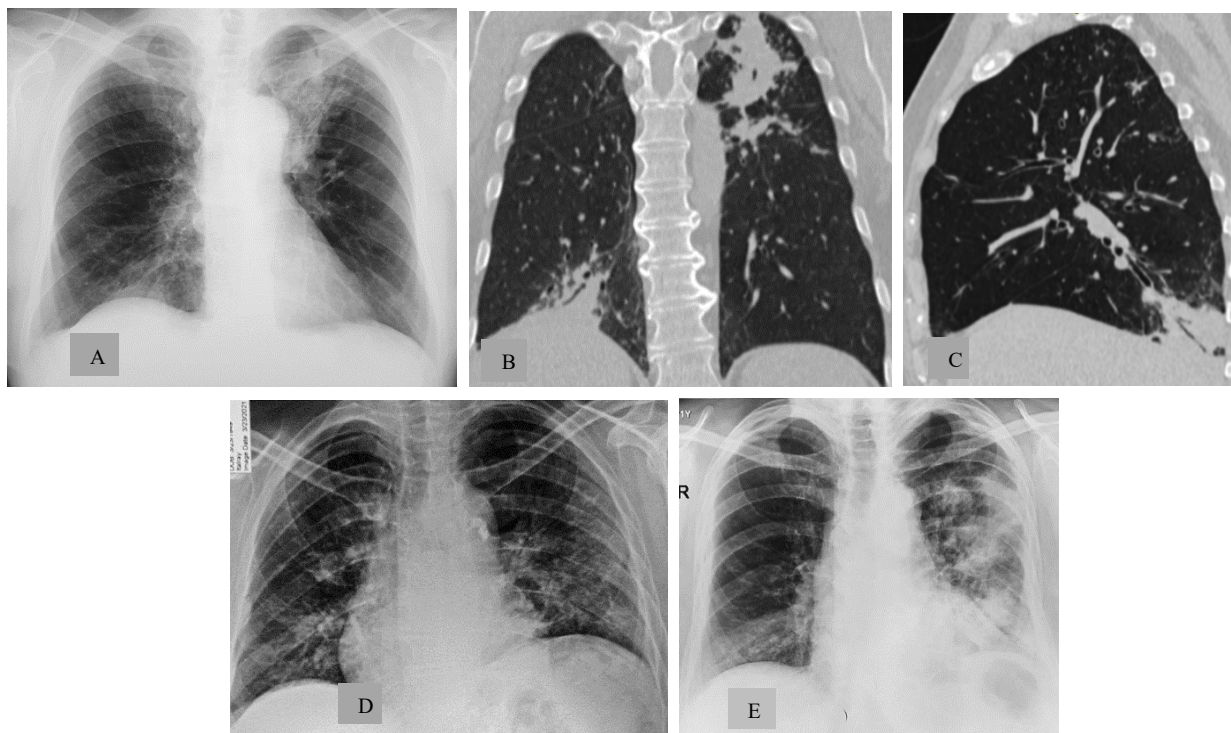
Suplimentar acestor modificări, se atestă și leziuni interstițiale tip reticulație (17/38, 44,7%), leziuni cavitare (9/38, 23,7%), și semne de afectare a căilor respiratorii mici exprimate prin noduli pulmonari centrilobulari (14/38, 36,8%). În majoritatea cazurilor aceste tipuri de leziuni au fost asociate cu modificările de bază: consolidări și/sau opacități tip sticlă mată ( Figura 3.5, A-C). Predominarea semnelor imagistice ale sindromului interstițial poate fi explicat prin rata

**Tabel 3.10 Rezultatele comparării pattern-urilor imagistice la radiografia cutiei toracice și CT (N=38)**

| Pattern imagistic                     | Radiografia cutiei toracice |      | CT cutiei toracice |      | p      |
|---------------------------------------|-----------------------------|------|--------------------|------|--------|
|                                       | N                           | %    | N                  | %    |        |
| Numărul de câmpuri pulmonare afectate |                             |      |                    |      |        |
| 1                                     | 4                           | 10,5 | 5                  | 13,2 | >0,005 |
| ≥2                                    | 32                          | 84,2 | 33                 | 86,8 | >0,005 |
| Pattern-ul interstițial               | 11                          | 28,9 | 28                 | 73,6 | <0,005 |
| Sticlă mată                           | 2                           | 5,3  | 36                 | 94,7 | <0,005 |
| Reticulație                           | 8                           | 21   | 17                 | 44,7 | <0,005 |
| Noduli pulmonari                      | 1                           | 2,6  | 21                 | 55,2 | <0,005 |
| Condensare pulmonară                  | 25                          | 65,8 | 24                 | 63,1 | >0,005 |
| Leziuni cavitare                      | 5                           | 13,2 | 9                  | 23,7 | 0,04   |
| Opacități de tip mixt                 | 11                          | 28,9 | 30                 | 78,9 | <0,005 |
| Revărsat pleural                      | 4                           | 10,5 | 6                  | 15,8 | >0,005 |
| Emfizem pulmonar                      | -                           | -    | 4                  | 10,5 |        |
| Bronșiectazii                         | -                           | -    | 6                  | 15,8 |        |
| Sechele posttbc                       | 2                           | 5,2  | 11                 | 28,9 | <0,005 |
| Limfadenopatie                        | 2                           | 5,2  | 9                  | 23,6 | <0,005 |

înaltă a infecțiilor fungice și virale din cadrul lotului PI studiat, fiind exprimate morfologic prin infiltrație inflamatorie interstițială. În 6 cazuri au fost evidențiate dilatări bronșice cilindrice (bronșiectazii), în 4 cazuri – emfizem pulmonar (centrilobular, paraseptal și panacinar), iar la 16 subiecți pneumonia a fost complicată cu revărsat pleural lichidian.

Este cunoscut faptul că radiografia cutiei toracice are o sensibilitate mai joasă în diagnosticul infecțiilor pulmonare la imunocompromiși [215]. Analiza comparativă a pattern-urilor imagistice identificate radiologic și tomografic la 38 de subiecți a pus în evidență diferențe semnificative. Astfel, semnele imagistice ale pattern-ului interstițial au fost identificate în majoritatea cazurilor prin CT pulmonară. Expresia imagistică în 94% (36/38) a inclus opacități tip sticlă mată, 55,2% (21/38) – noduli pulmonari multipli, iar în 44,5% (17/38) – opacități reticulare (Figura 3.5 A-C).



**Figura 3.4 Caracteristici imagistice ale pneumoniilor la pacienții cu polichimioterapie**

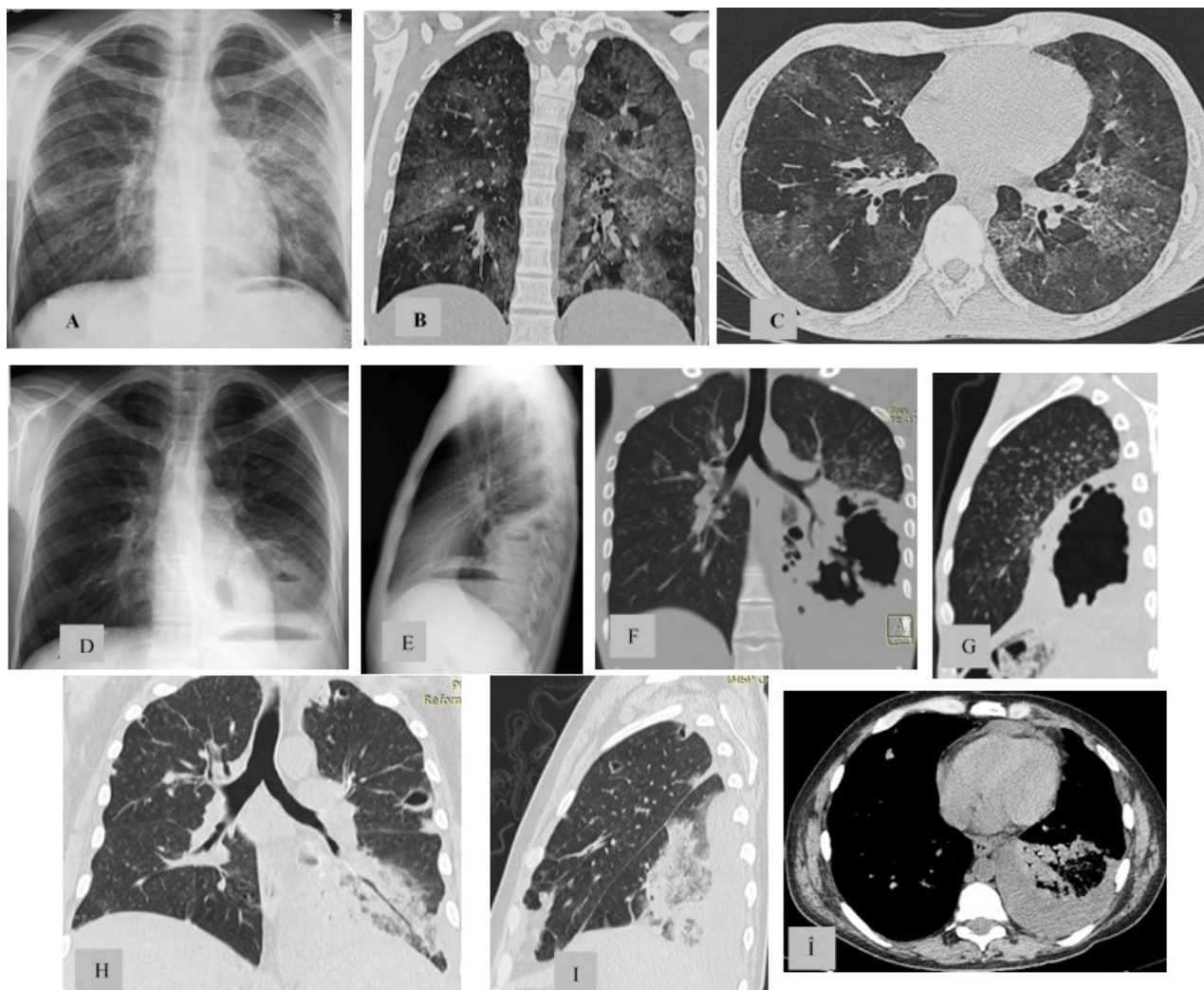
A - radiografia unei paciente 66 ani cu limfom nonHodgkin și cure repetate de chimioterapie, pune în evidență sindrom de condensare pulmonară bilateral. B, C - imaginile tomografice demonstrează zone de atenuare sporită în lobul superior stâng și lobul inferior drept, bronhogramă aerică și semnul Felson, în jur cu noduli centrilobulari multipli tip sticlă mată. La examenul bacteriologic al sputei evidențiat *Staphylococcus aureus*  $10^5$  /UFC, sensibil doar la amicacină și tobramicină.

D - radiografia cutiei toracice a unei paciente cu limfom nonHodgkin, polichimioterapie și infecția cu SARS-CoV-2, prezintă câmpuri pulmonare micșorate în dimensiuni, bilateral leziuni interstițiale, zone de sticlă mată cu distribuție mozaică, calcificări în hilul stâng, elevarea hemidiafragmului pe stânga.

E - radiografia cutiei toracice a unei paciente de 72 ani, stare după polichimioterapie, la care se atestă multiple opacități polimorfe, neomogene, bilaterale, preponderent câmpul pulmonar mediu și inferior pe stânga și câmpul pulmonar inferior pe dreapta, cu tendință de confluere. Confirmarea infecției cu *St.aureus MRSA*  $10^6$  UFC/ml s-a efectuat prin sputocultură.

Leziunile pulmonare de tip mixt (interstițiale și alveolare) au fost observate în 78% (30/38) cazuri (Figura 3.5H-Î). Cavitățile pulmonare au fost decelate tomografic într-o rată mai mică (23,7%, 9/38), iar radiologic - doar în 13,2% (5/38) cazuri (Figura 3.5 D-G).

CT toracelui a prezentat o sensibilitate înaltă și pentru leziuni pulmonare preexistente dezvoltării pneumoniei, cum ar fi: bronșiectazii (15,8%, 6/38) și emfizem pulmonar (10,5%, 4/38). Limfadenopatie hilară și/sau mediastinală a fost identificată în 23,6% (9/38) cazuri la tomografie computerizată, și doar în 5,2% (2/38) la radiografia cutiei toracice.



**Figura 3.5 Radiografia și imaginile HRCT cutiei toracice la pacienți HIV infectați cu pneumonii**

A - radiografia toracelui la un pacient cu infecția HIV primar diagnosticată și pneumonie pneumocistică, pune în evidență opacități reticulonodulare bilaterale, de intensitate costală și subcostală, preponderent în plămânul stâng, proeminarea arcului arterei pulmonare stângi din contul scoliozei toracice (dopplerografic presiunea sistolică în artera pulmonară 30 mmHg).

B, C - CT toracelui confirmă sindromul interstițial (sectoare de sticlă mată alternate cu zone de parenchim pulmonar normal pe întreaga arie pulmonară – distribuție mozaică).

D, E - radiografia unui pacient de 25 ani, cu infecția HIV, CD4 47/μl, ARN HIV 4 mln copii/ml și tratament antiretroviral întrerupt de 1 an, la care se atestă prezența unui abces pulmonar multicameral cu destrucție și conținut hidroaeric în segmentele bazale lob inferior stâng, focare infiltrative pneumonice adiacente. Sputa și aspiratul bronșic negative la fungi și *M.tuberculosis*, cultura la flora nespecifică - *Klebsiella pneumoniae* 10<sup>6</sup> UFC/ml.

F, G - imaginile HRCT pun în evidență un abces pulmonar masiv evacuat parțial, de dimensiuni 10x7x10 cm, în lobul inferior stâng, opacități nodulare multiple (până la 4 mm în diametru), cu distribuție preponderent centrolobulară, în lobul superior stâng și pe întreaga arie pulmonară pe dreapta.

H, I, Î – la imaginile CT ale unui pacient cu infecția HIV, CD4 331/μl și pneumonie septică, se atestă sindrom de condensare pulmonară pe stânga, multiple leziuni nodulare cu sectoare hipodense, pleurezie pe stânga. La EcoCG cordului s-a confirmat endocardita infecțioasă a cordului drept cu afectarea valvei tricuspide (vegetații masive).

Sechele posttuberculoase (calciate, bronșiectazii, fibroză postinflamatorie) au fost identificate mai frecvent prin CT pulmonar (28,9%, 11/38). Diferență statistică nesemnificativă a fost observată doar în cazul prezenței sindromului de condensare pulmonară. Numărul cazurilor cu leziuni alveolare detectate prin ambele metode imagistice a fost similar.

Extinderea leziunilor pulmonare a fost apreciată în proporție egală, atât prin radiografie cât și prin tomografia cutiei toracice.

Este de remarcat faptul că tomografia computerizată a toracelui a permis evaluarea tipului și particularitățile de distribuție ale pattern-ului imagistic.

**Tabel 3.11 Grupele de antibacteriene administrate pacienților până la și după stabilirea diagnosticului de PI**

| <b>Antibacteriene</b> | <b>Până<br/>N 9 (%)</b> | <b>După<br/>N 62 (%)</b> |
|-----------------------|-------------------------|--------------------------|
| AMO/AC + CS III       | 0                       | 2 (3,2%)                 |
| AMO/AC + MC           | 0                       | 2 (3,2%)                 |
| AMO/AC + FQ           | 0                       | 2 (3,2%)                 |
| AMO/AC + B            | 0                       | 1 (1,6%)                 |
| AMO/AC + CS III +FQ   | 0                       | 2 (3,2%)                 |
| AMO/AC + AM           | 0                       | 2 (3,2%)                 |
| CS III + B            | 0                       | 7 (11,3%)                |
| CS III + MC           | 4 (44,4%)               | 4 (6,5%)                 |
| CS III + FQ           | 1 (11,1%)               | 11 (17,7%)               |
| CS III + AG           | 1 (11,1%)               | 1 (1,6%)                 |
| CS III +MC + B        | 0                       | 5 (8,1 %)                |
| CS III + MD           | 0                       | 2 (3,2%)                 |
| CS III +AV            | 0                       | 2 (3,2%)                 |
| CS III + FQ + MC      | 0                       | 3 (4,8%)                 |
| CS III + FQ +B        | 1 (11,1%)               | 2 (3,2%)                 |
| CS III + MC + CP      | 0                       | 1 (1,6%)                 |
| CS III + FQ + AG      | 0                       | 1 (1,6%)                 |
| FQ + B                | 0                       | 1 (1,6%)                 |
| FQ + AG               | 0                       | 1 (1,6%)                 |
| FQ + MC +MD           | 0                       | 1 (1,6 %)                |
| MC + B                | 0                       | 3 (4,8 %)                |
| P + CF III +B         | 1 (11,1%)               | 1 (1,6 %)                |

AMO/AC – amoxicilina și acid clavulanic; MC – macrolide; FQ – fluorochinolone; CS III - cefalosporine generația a III-a; AG – aminoglicozide; MD – metronidazol; P – peniciline; CP – carbapenemi; AM – antimicotice; B – biseptol

Modificările tomografice corelate cu manifestările clinice la un pacient imunocompromis adesea sunt elementul decisiv în stabilirea diagnosticului clinic, în special, în circumstanțele în care confirmarea microbiologică sau morfologică a ipotezei diagnostice eșuează sau nu este posibil de realizat [216].

#### *Medicație*

Diagnosticul de pneumonie până la spitalizare a fost stabilit în 83 cazuri (86,4%), iar în 13 cazuri diagnosticul de trimitere a fost de: proces pulmonar diseminat, pneumonită interstițială sau suspecție de tuberculoză pulmonară.

În funcție de mediul unde s-a dezvoltat pneumonia și de reactivitatea imunologică a pacientului, la 71 pacienți (74%) a fost stabilit diagnosticul prezumtiv de pneumonie comunitară, la 11 pacienți - pneumonie nosocomială (11,5%) și doar 14 subiecți au fost internați cu diagnosticul de pneumonie la imunocompromis.

Durata simptomelor până la spitalizare a fost 7,5 zile (IQ 5-14), precedată de spitalizare în staționar raional în 21 cazuri (21,9%), iar mediana adresării primare la medic a fost 6 zile (IQ 3-9). O treime din pacienți au solicitat asistență medicală primară după a 14-a zi de la debutul simptomelor. Astfel, printre cauzele de spitalizare tardivă a fost și adresarea la medic întârziată.

Tratamentul antibacterian a fost inițiat până la spitalizare doar în 37 cazuri (38,5%). În 32 cazuri acesta a fost în monoterapie, iar 5 pacienți au urmat un tratament combinat. Antibioterapie repetată până la spitalizare au administrat 10 pacienți (27%). Cele mai frecvente antibacteriene (ABT) prescrise în monoterapie au fost cefalosporine generația II și III în 62,5% (20/32) dintre cazuri, macrolide – în 21,8% (7/32), iar AMO/AC și FQ au fost indicate în 7,9% (3/32) și respectiv 5,3% (2/32) cazuri. Durata medie a tratamentului antibacterian ambulator a fost de 7 zile (2-14 zile).

După confirmarea diagnosticului de PI, toți pacienții din studiu au beneficiat de terapie antibacteriană, iar la 61,7% (50/81) dintre supraviețuitori au fost recomandate antibiotice și după externare. Tratamentul antibacterian combinat a fost prescris în 64,9% cazuri (62/96), iar un singur antibiotic au administrat 35,4% (34/96).

O treime dintre subiecții cohorței au administrat 3 antibacteriene în combinație, iar în 67,7% (42/62) cazuri a fost utilizată asocierea a 2 antibacteriene. În combinații, cel mai frecvent au fost administrate CF III (74%, 46/62), FQ (40,3%, 25/62), MC (33,8%, 21/62) și cotrimoxazol (43,5%, 27/62). Asocierile de antibiotice indicate pacienților imunocompromiși cu pneumonii au fost variate (Tabel 3.11).

Pe parcursul spitalizării în staționarul de nivel terțiar au fost indicați glucocorticosteroizi sistemici la 78% (75/96) subiecți, iar în 30% (24/80) dintre supraviețuitori corticoterapia sistemică a fost recomandată și după externare.



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 (IQ 1-8). Durata tratamentului pacienților cu pneumonie pneumocistică a depășit 21 de zile. 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).

Astfel, durata mai mare de spitalizare la pacienții imunocompromiși poate fi explicată atât prin evoluția severă a pneumoniilor, dar și etiologie variată (bacterii, fungi, viruși).

### *Complicații*

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 (Tabel 3.12). Într-o treime cazuri (31,3%, 30/96) a fost prezentă o complicație, la o altă treime (30,3%, 29/96) - două și mai multe complicații. 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) cazuri.

Pleureziile au fost remarcate la 16 pacienți (16,7%), dintre care un caz a fost complicat cu empiem pleural, care a necesitat drenaj pleural prin cateter cu diametru mai mare (24–28 Fr).

**Tabel 3.12 Rata complicațiilor la subiecții cohorței PI (N=96)**

|                                 | <b>n</b> | <b>%</b> | <b>95% CI</b> |
|---------------------------------|----------|----------|---------------|
| IRA fără SDRA                   | 43       | 44,7     | 29,2-49,0     |
| SDRA                            | 20       | 20,8     | 16,3-28,8     |
| Necesitatea VMI                 | 15       | 15,6     | 8,3-22,9      |
| Pneumonie necrotizantă/abcedare | 11       | 11,5     | 6,3-18,8      |
| Pleurezie                       | 16       | 16,7     | 9,4-25,0      |
| Sepsis                          | 11       | 11,5     | 6,3-18,8      |
| Șoc toxico-infecțios            | 6        | 6,3      | 2,1-11,5      |
| IRIS                            | 2        | 2        | 0-5,2         |
| Edem cerebral /Encefalopatie    | 6        | 6,3      | 2,1-11,5      |
| Coma                            | 12       | 12,5     | 6,3-19,8      |
| Deces                           | 15       | 15,6     | 9,4-23,9      |
| 0 complicații                   | 37       | 38,5     | 29,2-47,9     |
| 1 complicație                   | 30       | 31,3     | 22,9-40,6     |
| 2 complicații                   | 11       | 11,5     | 5,2-17,7      |
| ≥3 complicații                  | 18       | 18,8     | 11,5-26,0     |

La mai mult de jumătate din pacienți (53,3%) pleurezia a fost minimă și nu a necesitat toracocenteza. Spectrul complicațiilor severe a fost dominat de destrucție și formarea abceselor (11,5%, 11/96), sepsis sever (11,5%, 11/96), inclusiv șoc toxico-infecțios (6,3%, 6/96). În pofida tratamentului antibacterian și/sau antifungic, în 28,4% (27/96) cazuri a fost înregistrată evoluția progresivă a pneumoniei cu extinderea leziunilor pulmonare.

Sindromul de reconstrucție inflamatorie imună (IRIS) a fost evidențiat la 2 pacienți infectați HIV care au inițiat terapie antiretrovirală, exprimat prin agravarea paradoxală a simptomatologiei clinice, în ciuda îmbunătățirii imunității.

Afectarea sistemului nervos central a fost exprimată prin dezvoltarea edemului cerebral/encefalopatie în 6 cazuri (6,3%) și coma în 12 cazuri (12,5%). Decesul a survenit la 15,6% (15/96) dintre pacienți.

### 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 obținut prin bronhoscopie sau lavaj bronhoalveolar (41%, 40/96). În cazurile complicate cu pleurezie au fost efectuate și însămânțări ale lichidului pleural (11,3%, 11/96).

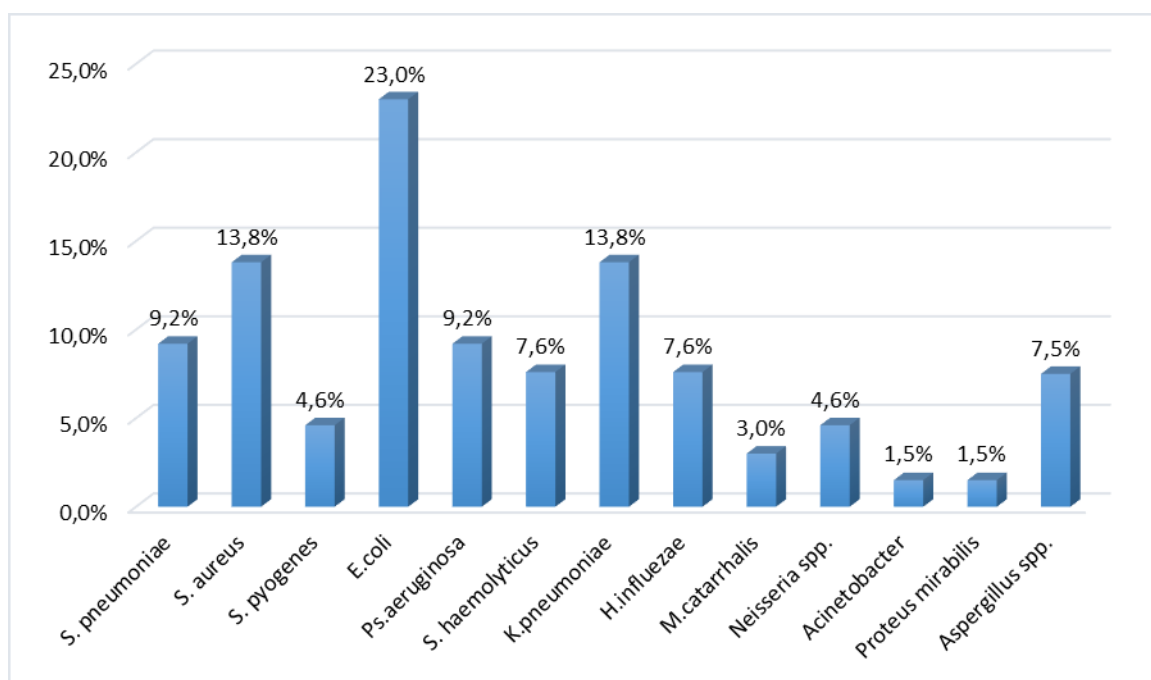


Figura 3.6 Germenii identificați în culturi de spută/ aspirat bronșic la pacienții cu PI (N=71)

Suplimentar, au fost prelevate hemoculturi în 20 cazuri (20,8%), care au o valoare diagnostică mai mare față de sputocultură, însă rezultatele sunt pozitive doar la 30% pacienți cu pneumonii severe, cu condiția recoltării probelor anterior primelor doze de antibiotice [193]. În cazurile analizate toate probele au fost negative, având în vedere rata înaltă de pacienți care au inițiat antibioterapia anterior spitalizării în instituție de nivel terțiar.

La pacienții cu imunopresie severă, în cazul suspjecției de criptococoză cu afectarea SNC (meningită, meningoencefalită), a fost examinat lichidul cefalorahidian (5 cazuri), rezultatele fiind negative.

Culturile sputei au fost pozitive în 61 (63,5%; 95%CI: 54,2-72,9) cazuri, iar aspiratul bronșic – în 10 (10,4%; 95%CI: 5,2-16,7) cazuri, rezultatele obținute sunt prezentate în Figura 3.6. 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.

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.haemoliticus* – 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* (3,0%). 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 au fost izolate levuri de *Candida spp.* și în 6 cazuri fungi din genul *Aspergillus*. Asocierea dintre doi și mai mulți germeni bacterieni a fost observată în 36 cazuri (50,7%, 95CI:46,8-71,4) din 71 de culturi pozitive.

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 (necroptic).

Cel mai frecvent agent patogen din spectrul infecțiilor fungice a fost *Pneumocystis jirovecii* 22,5% (95CI:7,3-29,2). *Cryptococcus 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.

**Tabel 3.13 Asocierile bacteriene, fungice și virale observate la pacienții cu PI**

| Asocierile agenților cauzali  | n  | %    |
|---|----|------|
| <i>P.jirovecii</i> + <i>C.neoformans</i> ± <i>Candida spp.</i>  | 4  | 9,3  |
| <i>K.pneumoniae</i> + <i>S.aureus</i>   | 1  | 2,4  |
| <i>P.aeruginosa</i> + <i>P.jirovecii</i> + <i>Candida spp.</i>  | 1  | 2,4  |
| <i>K.pneumoniae</i> + <i>S.aureus</i> + <i>Aspergillus spp.</i> + <i>Candida spp.</i>   | 1  | 2,4  |
| <i>P.aeruginosa</i> + SARS-CoV-2  | 1  | 2,4  |
| <i>K.pneumoniae</i> + <i>H.influenzae</i>   | 1  | 2,4  |
| <i>Acinetobacter</i> + <i>S.aureus</i>  | 1  | 2,4  |
| <i>E.coli</i> + <i>Aspergillus spp.</i>   | 1  | 2,4  |
| <i>S.haemolyticus</i> + <i>N.mucosa</i>   | 1  | 2,4  |
| <i>K.pneumoniae</i> + <i>C.freundii</i> + <i>Candida spp.</i>   | 1  | 2,4  |
| <i>S.epidermidis</i> + <i>C.neoformans</i>  | 1  | 2,4  |
| <i>P.jirovecii</i> + <i>H.influenzae</i>  | 1  | 2,4  |
| <i>P.jirovecii</i> + <i>C.neoformans</i> +CMVh  | 1  | 2,4  |
| <i>P.jirovecii</i> +CMVh+ <i>Candida spp.</i>   | 1  | 2,4  |
| <i>M.catarrhalis</i> + SARS-CoV-2+ <i>Candida spp.</i>  | 1  | 2,4  |
| <i>S. haemoliticus</i> +SARS-CoV-2+ <i>Candida spp.</i>   | 1  | 2,4  |
| <i>S.pneumoniae</i> / <i>S.haemolyticus</i> / <i>K.pneumoniae</i> / <i>S.aureus</i> / <i>E.coli</i> / <i>Aspergillus spp.</i> / <i>M.catarrhalis</i> / <i>N.mucosa</i> / <i>P.jirovecii</i> /SARS-CoV-2 | 26 | 62,4 |
| Infecții mixte  | 42 | 43,7 |
| Bacterii  | 4  | 9,3  |
| Fungi   | 8  | 19   |
| Bacterii + viruși   | 2  | 4,7  |
| Bacterii + fungi  | 21 | 50   |
| Viruși + fungi  | 5  | 11,9 |
| Bacterii + viruși + fungi   | 2  | 4,7  |

Ponderea mai înaltă a infecției prin *P.jirovecii* este explicată prin sensibilitatea 60-70% a examenului microscopic al sputei [217, 218]. Dar, în lotul PI au fost și cazuri microscopice negative, pneumocistul fiind confirmat prin examen histologic (Figura 3.8). Metodele de confirmare a criptococului au fost examenul microscopic al sputei cu colorația tuș de India (3 pacienți) și examenul histologic (3 pacienți) (Figura 3.9).

Din cele 6 cazuri cu sputoculturi pozitive pentru *Aspergillus spp.* au fost decelate 4 cazuri de *Aspergillus fumigatus* și în 2 cazuri a fost identificat *Aspergillus niger* (Figură 3.10).

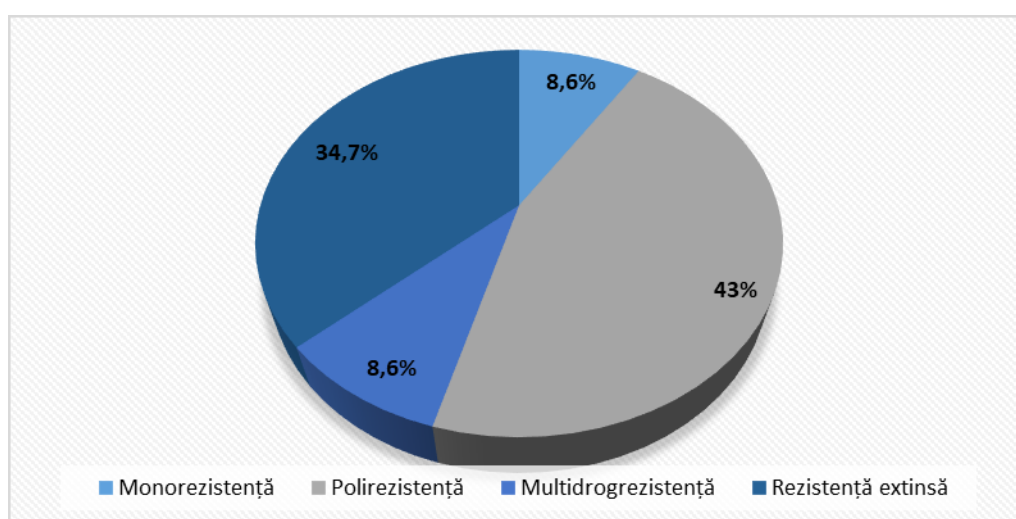
La jumătate din pacienți a fost evidențiată etiologia mixtă a pneumoniei, cele mai frecvente combinații fiind între germenii bacterieni și fungici. Printre pacienții care au necesitat ventilație mecanică mai frecvent au fost izolați germenii *P.jirovecii* (33,3%, 5/15), *C.neoformans* (20%, 3/15) și SARS-CoV2 (26,6%, 4/15).

La 36/65 (55%) pacienți, florei bacteriene a fost asociată *Candida spp.*, iar în 5 cazuri (12%) etiologia fungică a fost reprezentată de *P.jirovecii*, *C.neoformans* și *Aspergillus spp.*, care a însoțit germenii bacterieni (Tabel 3.13 Asocierile bacteriene, fungice și virale observate la pacienții cu PI. Speciile de levuri *Candida* au fost considerate nesemnificative pentru etiologia pneumoniei, întrucât colonizează căile respiratorii superioare și inferioare la imunocompromiși. Iar pentru confirmarea candidozei pulmonare este necesară biopsie transbronșică cu examen histologic.

#### *Antibiorezistență*

Este recunoscut faptul că imunocompromiterea este factor de risc pentru antibiorezistență. 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 (Figura 3.7). Marea majoritate a tulpinilor rezistente (85,3%, 20/23) au manifestat rezistență la mai mult de 2 preparate, și doar 3 (2 culturi de *Ps.aeruginosa* și 1 cultură de *Str.haemoliticus*) au fost rezistente la câte un preparat antibacterian. Toate speciile de spută au fost prelevate în prima zi de internare și la necesitate pe parcursul internării.

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).



**Figura 3.7** Spectrul de antibiobioresistență al agenților patogeni

### *Corelații clinico-evolutive*

Evoluția clinică a pneumoniei a fost evaluată prin ameliorarea sindromului febril, normalizarea datelor obiective și markerilor biologici proinflamatori și resorbția modificărilor imagistice. A fost evaluată dinamica lor pe parcursul spitalizării și aflării în SATI și analizate eventuale corelații dintre parametrii clinici, radiologici și de laborator (Tabel 3.14).

#### Adresarea la medic și spitalizarea

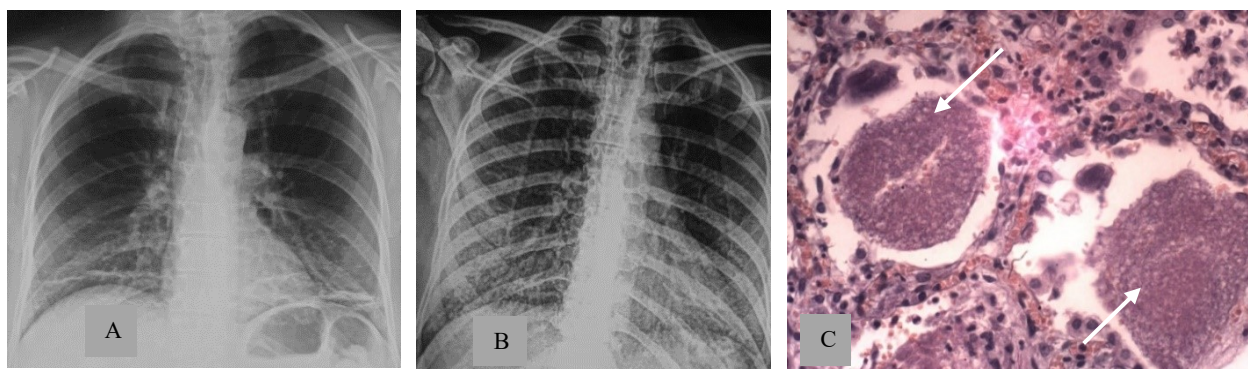
O caracteristică importantă a lotului studiat a fost adresarea întârziată la medic, mediana termenului de solicitare a asistenței medicale primare a fost de 7,5 zile (IQ 5-14), precedată de spitalizare în staționar raional în 21 cazuri (21,9%).

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 ( $p < 0,005$ ). Astfel, pacienții imunocompetenți cu pneumonii se adresează la medic în primele 5 zile de la debutul bolii, iar pacienții imunocompromiși – mai târziu (după a 7-a zi). Într-o treime din cazurile analizate imunocompromișii s-au adresat la medic după a 14-a zi de la apariția simptomelor. Era de așteptat ca evoluția severă a PI să fie mult influențată de întârzierea adresării la medic. Însă din cauza gradului de imunosupresie severă la majoritatea pacienților, corelarea a fost slabă.

Analiza corelațională a pus în evidență dependențe liniare slabe între întârzierea spitalizării în staționarul terțiar și severitatea pneumoniei, exprimată prin frecvența respiratorie ( $r = 0,22$ ,  $p < 0,05$ ), creșterea VSH ( $r = 0,21$ ,  $p < 0,05$ ), gradul de anemie ( $R = 0,26$ ,  $p < 0,05$ ). Corelații liniare slabe au fost observate și între durata de timp de la debutul bolii până la spitalizare și normalizarea datelor obiective ( $R = 0,30$ ,  $p < 0,05$ ), resorbția întârziată a modificărilor radiologice ( $R = 0,27$ ,  $p < 0,05$ ). Pacienții cu evoluția mai frecvent severă din lotul PI au necesitat internare în SATI. Ameliorare clinică mai des a fost întârziată, survenind la ziua 8-14 (mediana stabilizării clinice – 11 zile).

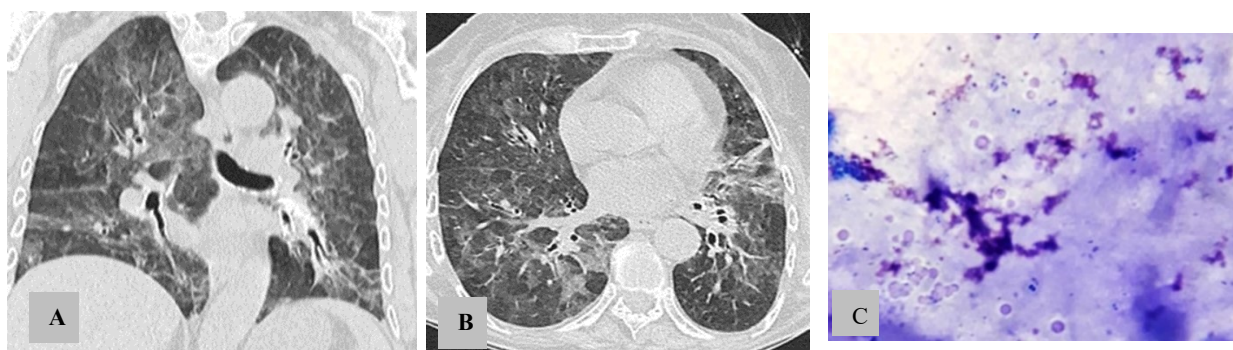
#### Durata spitalizării în SATI

Severitatea bolii a determinat creșterea duratei spitalizării de 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 în SATI și unii indicatori clinici: frecvență cardiacă ( $r = 0,32$ ,  $p < 0,05$ ), RNL ( $r = 0,26$ ,  $p < 0,05$ ) rezultând corelații statistic ne semnificative. Însă surprinzător a fost corelarea statistică slabă cu SpO<sub>2</sub> ( $r = 0,11$ ,  $p > 0,05$ ).



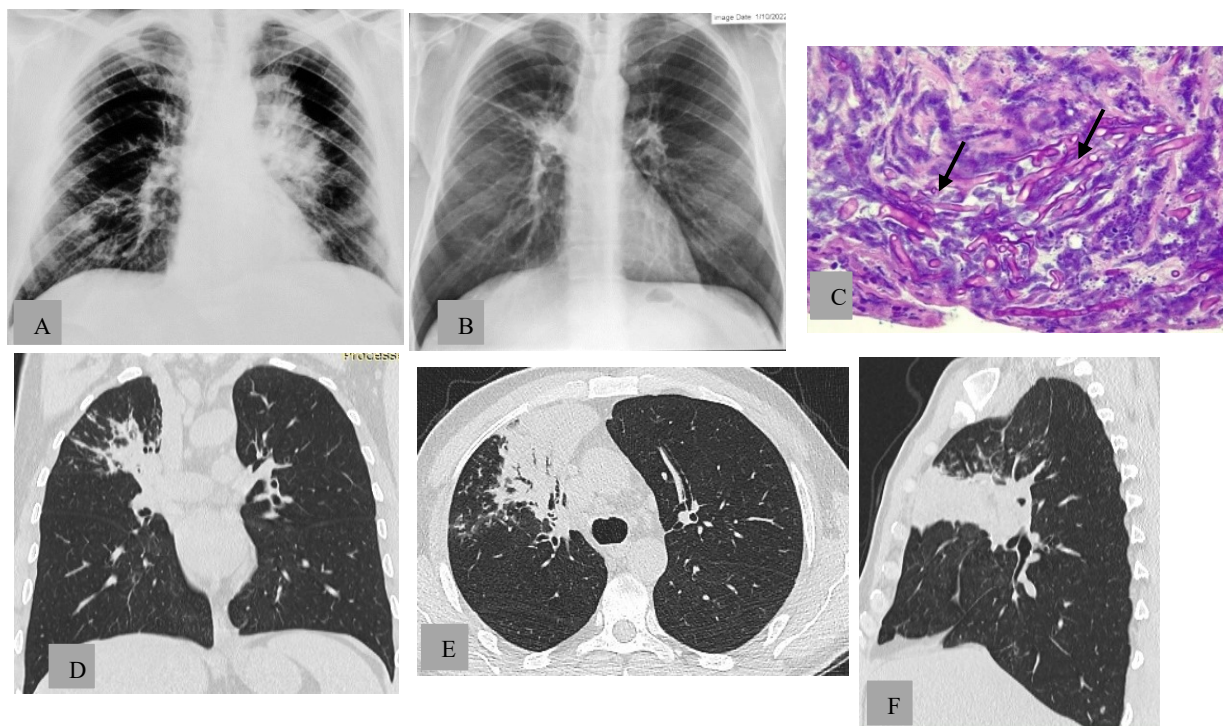
**Figura 3.8 Pneumonie pneumocistică la o pacientă de 49 de ani cu HIV infecție**

Pacienta de 49 ani, primar diagnosticată cu infecția HIV (viremie de 754000 copii/ml și cu CD4 8 celule/ $\mu$ l) prezintă sindrom de impregnare infecțioasă, dispnee la efort fizic mic (mMRC III), tuse seacă periodic, imagistic (A) leziuni interstițiale reticulare în câmpurile pulmonare inferioare bilateral, cu atelectazii stratiforme și cu extinderea sindromului interstițial la 21 zile de spitalizare (B), apariția pattern-ului reticulonodular în ariile pulmonare medii și inferioare. Examenul microscopic al sputei pentru pneumocist și criptococ – negativ. Pe fondal de tratament cu cotrimoxazol doze terapeutice, starea cu agravare, cu progresarea insuficienței respiratorii hipoxemice (SaO<sub>2</sub> 70%, FiO<sub>2</sub> 70% la CPAP, ulterior aplicată ventilație mecanică invazivă) și survenirea decesului la a 26-a zi de spitalizare. Examenul histologic (C) pune în evidență septuri interalveolare îngroșate din contul celularității sporite, pe alocuri apar fibrozate. Mase spumoase alveolare cu *Pneumocystis jirovecii* (săgeți).



**Figura 3.9 Pneumonie criptococică la o pacientă de 67 ani cu HIV infecție**

Pacientă de 67 ani, internată în mod urgent pentru dispnee în repaus, tuse persistentă chinuitoare cu expectorații mucopurulente 20 ml/zi, febră până la 39°C, astenie pronunțată, inapetență, simptome cu progresare treptată în ultima perioadă. HRCT a toracelui (A, B) pune în evidență un sindrom interstițial bilateral cu zone extinse de atenuare crescută de tip ”sticlă mată” din contul îngroșării septurilor interlobulare, interstițiului intralobular și implicării spațiilor alveolare, alternând cu zone de țesut pulmonar normal, distribuție de tip mozaic. Cunoscută cu bronșiectazii cilindrice confirmate tomografic 6 luni anterior, infecția HIV diagnosticată primar, cu CD4 6 celule/ $\mu$ l, CD8 307 celule/ $\mu$ l, ARN 42800 copii/ml. Examenul microscopic al sputei (C) a pus în evidență levuri rotunde înconjurate de o capsulă groasă – criptococi. De menționat este faptul că pacienta nu a dezvoltat afectarea SNC, fiind recunoscută ca cea mai frecventă manifestare a criptococozei.



**Figură 3.10 Pneumonie de etiologie mixtă (fungică, bacteriană) la un pacient cu corticoterapie sistemică**

Pacient de 39 ani, care a suportat infecția prin SARS-CoV-2 evoluție severă. Radiografia toracelui incidența PA (A) a prezentat leziuni de umplere alveolară preponderent în plămânul stâng și opacități interstițiale difuze bilaterale. După 2 luni de corticoterapie sistemică (doza cumulativă > 700 mg), se atestă persistența tusei, subfebrilității și apariția episoadelor de hemoptizii minime, iar radiologic (B) se determină o zonă de consolidare pulmonară în S3 plămânul drept. cu afectarea hilului pulmonar și hipoventilație secundară. HRCT toracelui (D-F) confirmă sindromul de condensare pulmonară pe dreapta, cu bronhogramă aerică și semnul siluetei, adiacent se remarcă îngroșări septale interlobulare și opacități tip sticlă mată. Endoscopic a fost vizualizată o masă fibrinoasă dură în lumenul bronhiei superioare pe dreapta. La examenul histologic obținut din biopsia masei endobronșice (C) se identifică multiple hife ramificate cu unghi de aproximativ 45° (caracteristice pentru *Aspergillus spp.*). În sputocultură a fost decelat *E.coli*.

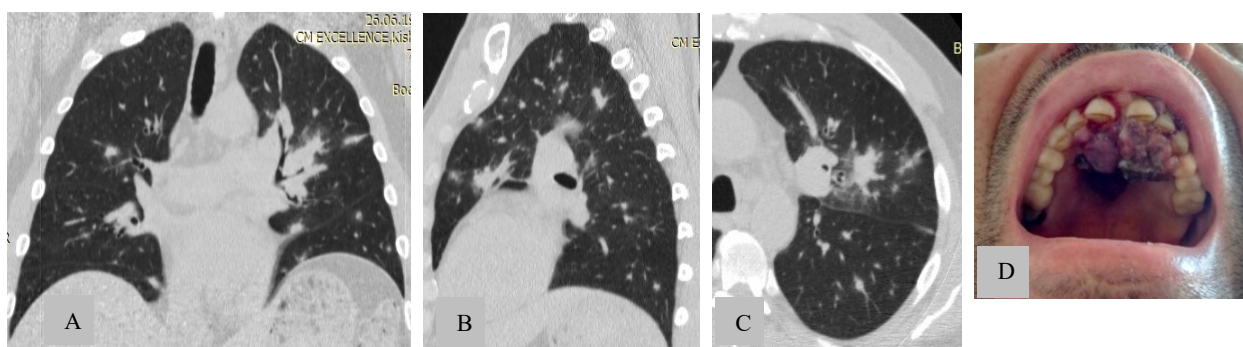
Evoluția trenantă a fost mai frecventă la pacienții cu evoluție severă a bolii, lucru confirmat prin dependență liniară directă dintre durata spitalizării în SATI, parametrii clinici și unele modificări paraclinice: frecvența respiratorie ( $r = 0,24, p < 0,05$ ), RNL ( $r = 0,32, p < 0,05$ ), LDH ( $r = 0,42, p < 0,05$ ) și extinderea leziunilor pulmonare ( $r = 0,22, p < 0,05$ ).

Normalizarea temperaturii, datelor obiective și hemoleucogramei

Mediana termenului de normalizare a sindromului febril a fost înregistrată în ziua a 3 de la internare. Corelații liniare au fost înregistrate între termenul de normalizare a temperaturii și FR ( $r = 0,22, p < 0,05$ ), dar și proteina C reactivă ( $r = 0,36, p < 0,05$ ).

Mediana termenului de normalizare a datelor obiective a fost atinsă în ziua a 11-a de la momentul spitalizării (Tabel 3.14).





**Figura 3.11 Micobacterioză prin *Mycobacterium kansasii* la un pacient cu HIV infecție și sarcom Kaposi**

Pacient de 49 ani, exfumător, IF 25 pachet/an, cu infecție HIV de 4 ani, ultimii 1,5 ani cu tratament TARV, CD4 4 celule/ $\mu$ l, spitalizat cu tuse seacă, wheezing, frisoane, formațiune tumorală de culoare violacee la nivelul palatului dur (D), confirmat histologic sarcomul Kaposi. HRCT pulmonară (A-C) confirmă prezența opacităților nodulare multiple cu halou tip sticlă mată și distribuție aleatorie, zonă de condensare pulmonară parahilar pe stânga. La examenul sputei și aspiratului bronșic a fost detectat *M.kansasii* prin *GenoType Mycobacterium CM* (Hain Lifescience) din cultura pozitivă.

Analiza corelațională a pus în evidență corelații slabe dintre termenul de normalizare a datelor obiective și FR ( $r = 0,33$ ,  $p < 0,05$ ), extinderea imagistică ( $r = 0,22$ ,  $p < 0,05$ ), precum și nivelul LDH ( $r = 0,32$ ,  $p < 0,05$ ). Mediana normalizării leucogramei a fost înregistrată în ziua 13 de la internare (Tabel 3.14). Dinamica ameliorării parametrilor leucogramei a fost în legătură strânsă cu alți indicatori evoluției clinice. Astfel, a fost demonstrată corelația liniară dintre termenul de normalizare a leucogramei și indicatorii clinico-biologici, precum: FR ( $r = 0,22$ ,  $p < 0,05$ ), nivelul hiperglicemiei ( $r = 0,32$ ,  $p < 0,05$ ), gradul de deviere a formulei leucocitare ( $r = 0,43$ ,  $p < 0,05$ ), nivelul proteinei C reactive ( $r = 0,26$ ,  $p < 0,05$ ) și cu nivelul LDH ( $r = 0,30$ ,  $p < 0,05$ ).

De menționat că nu au fost evidențiate corelații dintre evoluția trenantă a pneumoniei și majoritatea parametrilor clinici și biologici, dar și indicatorii gazimetriei arteriale, precum PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> și SaO<sub>2</sub>. În schimb a fost demonstrată corelația pozitivă cu unele criterii de severitate ale pneumoniei: stări confuzionale ( $r = 0,34$ ,  $p < 0,05$ ), extinderea radiologică mai mult de 2 câmpuri pulmonare ( $r = 0,27$ ,  $p < 0,05$ ), dar și cu durata aflării în SATI.

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 ( $r = 0,28$ ,  $p < 0,05$ ).

**Tabel 3.14 Evoluția parametrilor clinico-biologici la subiecții cohorței PI**

|                  | Rata persistenței |           |           |           |          |
|------------------|-------------------|-----------|-----------|-----------|----------|
|                  | Intervalul        | ≤ 3 zi    | 4-5 zi    | 6-7 zi    | ≥ 8 zi   |
| Sindromul febril | %                 | 53,8      | 18,8      | 10        | 17,4     |
|                  | 95%IC             | 42,5-63,7 | 10,0-27,5 | 3,8-17,5  | 8,8-26,3 |
|                  |                   |           |           |           |          |
| Datele obiective | Intervalul        | ≤ 7 zi    | 8-14 zi   | 15-30 zi  | ≥ 1 lună |
|                  | %                 | 26,6      | 49,4      | 21,5      | 2,5      |
|                  | 95%CI             | 16,5-35,4 | 38,0-60,8 | 12,7-30,4 | 0-6,3    |
|                  |                   |           |           |           |          |
| Leucograma       | Intervalul        | ≤ 7 zi    | 8-14 zi   | 15-30 zi  | ≥ 1 lună |
|                  | %                 | 64,7      | 18,8      | 14,1      | 2,4      |
|                  | 95%CI             | 54,1-75,3 | 10,6-27,1 | 7,1-21,2  | 0-5,9    |

### 3.3 Particularitățile pneumoniilor la persoanele imunocompromise față de persoanele imunocompetente

Lotul PI, alcătuit din 96 de subiecți, a inclus următoarele grupe de imunocompromiși: pacienți cu infecția HIV 44 (45,8%), dintre care HIV diagnosticat primar în cadrul secției de pneumologie 28/44 (63,6%) cazuri, 23 (24%) pacienți care au urmat chimioterapie și/sau radioterapie antitumorală, 21 (18,7%) pacienți cu corticoterapie sistemică, 5 (5,2%) pacienți cu tratament antireumatic, 2 (2%) pacienți posttransplant și un pacient cu imunodeficiență primară (agamaglobulinemie X linkată). Cohorta PI a fost pusă față în față cu cohorta PC, care a inclus pneumonii comunitare la 96 pacienți imunocompetenți. Vârsta subiecților din cele două cohorte a fost similară, majoritatea pacienților au fost cu vârsta <65 ani, în cohorta PI - 79,2% (76/96) și 81,3% (78/96) în cohorta PC, cu media vârstei 53,2 și respectiv 52,9 ( $p=0,7$ )

Analiza comparativă a datelor clinico-radiologice și biologice a acestor 2 cohorte a pus în evidență unele diferențe. Variabilele, care au făcut diferența au fost simptomele, unii parametri clinici și modificări radiologice (Tabel 3.15 și Tabel 3.16).

Manifestările clinice, care au diferențiat cohorta PI, au fost date de dispnee, tuse seacă, hemoptizie, hipotensiune și SaO<sub>2</sub> scăzută, simptome debutate insidios. Semnele clinice sugestive pentru pneumonie precum junghiul toracic, expectorațiile, semnele catarale și ralurile crepitante - au fost mai frecvente la pacienții din cohorta PC.

**Tabel 3.15 Caracteristicile clinico-demografice ale cohortelor PI și PC**

|                        | PI<br>(N=96) |       | PC<br>(N=96) |      | P      |
|------------------------|--------------|-------|--------------|------|--------|
|                        | n            | %     | N            | %    |        |
| Femei                  | 36           | 37,5  | 53           | 55,2 | 0,02   |
| 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   |
| Semne catarale         | 23           | 23,9  | 37           | 38,5 | 0,03   |
| TA < 90/60 mm Hg       | 18           | 18,8  | 2            | 2,1  | <0,001 |
| SaO <sub>2</sub> < 92% | 33           | 34,4  | 20           | 20,8 | 0,008  |
| Raluri crepitante      | 26           | 27,14 | 47           | 49   | 0,005  |

Nu au fost evidențiate diferențe majore ale modificărilor din hemoleucograma. Astfel, unii markeri ai inflamației precum: leucocitoza (leucocite  $>12 \cdot 10^9/l$ ) cu devierea formulei leucocitare spre stânga, VSH majorat ( $>20\text{mm/h}$ ) și leucopenia (leucocite  $< 4 \cdot 10^9/l$ ), au fost similare în ambele loturi ( $p>0,05$ ). Valori înalte ale PCR ( $>12 \text{ mg/l}$ ) au fost identificate într-o pondere mare în ambele cohorte ( $p>0,05$ ). Diferență semnificativ statistică a fost demonstrată doar în cazul anemiei (hemoglobina  $< 120 \text{ g/l}$ , eritrocite  $< 3 \cdot 10^{12}/l$ ), mai frecvent observată la pacienții imunocompromiși.

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 2 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, iar extinderea leziunilor pulmonare a fost una limitată în majoritatea cazurilor (Tabelul. 16).

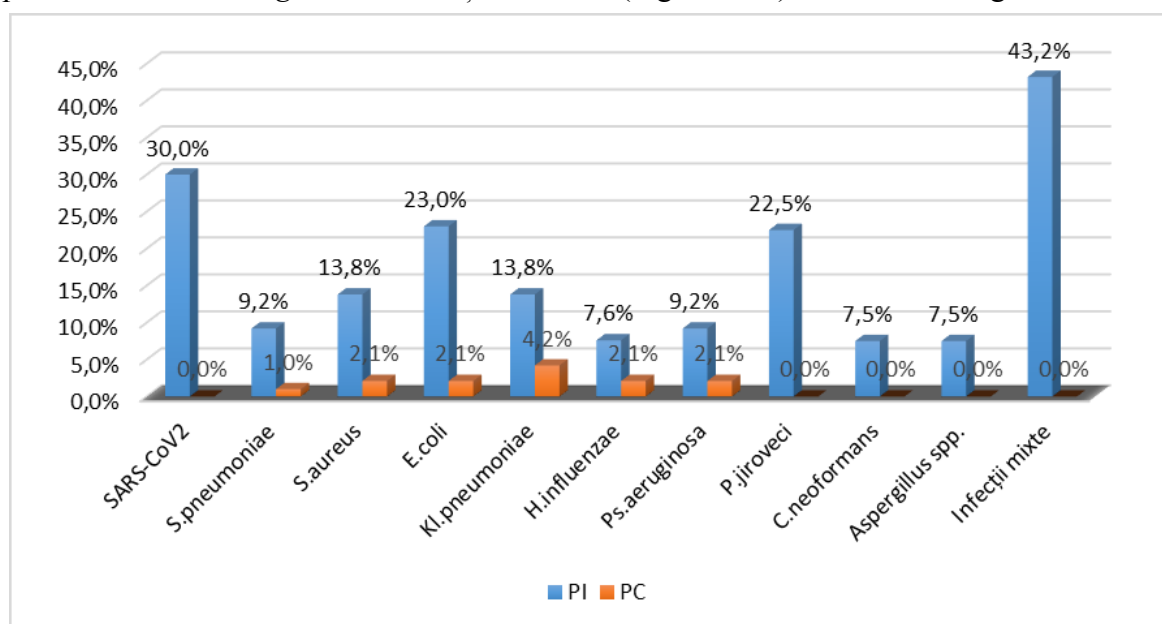
Cohortele PI și PC au fost analizate și prin prisma rezultatelor examenelor bacteriologice și microscopice ale sputei, dar și testele serologice pentru confirmarea cauzei pneumoniilor. Astfel, în cohorta PI etiologia pneumoniei a fost confirmată în 83,3% cazuri, iar în cohorta PC - doar la o treime de pacienți (31,2%). Spectrul germenilor patogeni a fost variat în lotul PI.

Printre cei mai frecvenți agenți patogeni identificați în specișenele de spută a pacienților imunocompromiși, au fost funșii. Infecțiile micotice au fost decelate în 37,5% cazuri din numărul de pneumonii cu etiologia confirmată (80 pacienți). Nu a fost înregistrat nici un caz de pneumonie micotică la persoanele imunocompetente.

**Tabel 3.16 Caracteristicile radiologice ale cohortelor PI și PC**

|  | PI<br>N=96 |      | PC<br>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 |         |

În cohorta PI, infecția prin *Pneumocystis jirovecii* a fost confirmată în 22,5% cazuri, iar în câte 7,5% cazuri – *Cryptococcus neoformans* și *Aspergillus spp.* Diferențe statistice au fost remarcate și în cazul etiologiei bacteriene. În cohorta PI cauza bacteriană a fost confirmată 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* (Figura 3.12). Predominarea germenilor Gram



**Figura 3.12 Spectrul agenților patogeni în cohortele PI și PC**

negativi, dar și a *St.aureus* explică rata înaltă a pneumoniilor necrotizante/cu abcedare în grupul pacienților imunocompromiși. O caracteristică importantă în această cohortă a fost și ponderea mare a infecțiilor mixte (bacteriene, fungice, virale) – 42,3 % (42/80). În cohorta PC agenții patogeni bacterieni mai frecvent confirmați prin culturile de spută au fost: *Kl.pneumoniae*, *H.influenzae*, *S.aureus* și *Ps.aeruginosa*.

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 identificați 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), hipotensiune 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 în 2 și mai multe câmpuri pulmonare (OR 3,82, 95%CI 1,59-9,17), opacități de tip interstițial, care au un rol predictiv pozitiv (OR 6,06, 95%CI 2,38-15,41) (Tabel 3.17).

**Tabel 3.17 Modelul logistic de diferențiere a pneumoniilor la imunocompromiși**

|   | <b>Coeficient</b> | <b>p</b> | <b>OR</b> | <b>95%CI</b> |
|---|-------------------|----------|-----------|--------------|
| 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   |

### 3.4 Particularitățile pneumoniilor virale SARS-CoV-2 la pacienții imunocompromiși

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.

Imunosupresia la acești pacienți a fost cauzată de corticoterapie sistemică în 10 cazuri, stare după polichimioterapie 13 cazuri, 4 pacienți cu artrită reumatoidă și tratament imunosupresiv și doar 3 pacienți cu infecția HIV fără tratament antiretroviral. În lotul analizat pneumonia prin SARS-CoV-2 a avut o evoluție de gravitate medie în 43,3% (13/30) cazuri, dintre care la 7 pacienți a fost observată progresarea sindromului inflamator și extinderea leziunilor pulmonare, și evoluție severă în 56,7% (17/30) cazuri, decesul a survenit în 2 cazuri.

Severitatea bolii poate fi explicată și prin adresarea tardivă la medic și tergiversarea internării acestor pacienți. Durata simptomelor până la spitalizare a fost 6 zile (IQ 2-26), iar

mediana adresării primare la medic a fost 3 zile (IQ 2-11). O treime din pacienți au solicitat asistență medicală primară după a 14-a zi de la debutul simptomelor. Astfel, printre cauzele de spitalizare tardivă a fost și adresarea la medic întârziată.

Simptomatologia prezentată de pacienții cu infecție SARS-CoV-2 a fost una variată, incluzând manifestări clinice ale sindromului toxico-infecțios și semne clinice de afectare a căilor respiratorii. În majoritatea cazurilor a fost raportat un debut acut (86,7%, 26/30), cel mai frecvent simptom fiind tusea seacă (80%, 24/30), urmată de dispnee (66,6%, 20/30), febră (46,7%, 14/30), mialgii (36,7%, 11/30), anosmie (23,3%, 7/30). Într-un număr mai mic de cazuri pacienții au raportat semne catarale, transpirații, frisoane, dureri toracice, ageuzie, dar și stări confuzionale. Examenul obiectiv a relevat un tablou clinic modest, exprimat în majoritatea cazurilor prin murmur vezicular diminuat (76,7%, 23/30), ralurile crepitante și suflu bronșic patologic înregistrate doar în 3 cazuri, fapt explicat prin predominanța infiltratelor interstițiale.

**Tabel 3.18 Caracteristicile clinice ale pneumoniei prin SARS-CoV-2 la persoanele imunocompromise**

| <b>Manifestări clinice</b> | <b>n</b> | <b>%</b> | <b>95% CI</b> |
|----------------------------|----------|----------|---------------|
| Febra                      | 13       | 44,8     | 23,3-60       |
| Frison                     | 3        | 10,3     | 0-23,1        |
| Semne catarale             | 11       | 36,7     | 20,8-56,7     |
| Anosmie                    | 7        | 24,1     | 9,1-40,7      |
| Ageuzie                    | 3        | 10,3     | 0-23,1        |
| Mialgii și/sau artralгии   | 11       | 36,7     | 20-57,1       |
| Junghi toracic             | 7        | 24,1     | 10-40,7       |
| Dispnee                    | 20       | 66,6     | 19,1-81,8     |
| Tuse seacă                 | 24       | 82,8     | 62,2-95,8     |
| Tahipnee                   | 5        | 16,7     | 3,8-31,4      |
| Tahicardie                 | 11       | 36,7     | 20-57,1       |
| Hipotensiune               | 3        | 10       | 0-22,2        |

Devierile hematologice au fost caracteristice infecțiilor virale. Astfel, în mai mult de jumătate din cazurile analizate (60%, 18/30) numărul limfocitelor în sângele periferic a fost micșorat. Leucocitoza a marcat o treime din cazuri (11/30). Valorile crescute ale VSH au fost înregistrate în majoritatea cazurilor (66,7%, 20/30). Anemia a fost prezentă la 40% (12/30) subiecți. LDH majorat a fost documentat în 60% (18/30) cazuri. Iar proteina C reactivă a fost decelată într-o rată mică de cazuri (6,7%, 2/30).

Modificările radiologice predominante au fost focarele de infiltrate alveolare și interstițiale, bilaterale, arii extinse de opacități tip sticlă mată, în 80% cazuri cu implicarea a două și mai multe

câmpuri pulmonare. Un aspect important a acestui lot a fost rezoluția întârziată a leziunilor pulmonare (>10 zile). Complicațiile au fost înregistrate în lotul pacienților cu pneumonie virală prin SARS-CoV-2 în jumătate din cazuri, determinând severitatea bolii. Insuficiența respiratorie acută a fost decelată într-o treime din cazuri, în 6 cazuri cu progresare și dezvoltarea sindromului de detresă respiratorie a adultului. Spectrul complicațiilor pulmonare au mai inclus: sepsis, abcedare, coma în câte 2 cazuri.

Co-/suprainfecția bacteriană sporește rata evoluției nefaste printre pacienții imunocompromiși internați cu pneumonii COVID 19, iar utilizarea antibioterapiei nejustificate la acești pacienți poate contribui la creșterea ponderei de antibio rezistență. În acest lot asocierea infecției bacteriene au fost prezente în 20% (6/30) cazuri, dintre care 5 cazuri au prezentat rezistență la medicamentele antimicrobiene (câte 2 cazuri de mono- și polirezistență, un caz de rezistență extinsă). Germenii patogeni izolați au fost: *Str.pneumoniae*, *K.pneumoniae*, *S.haemotilicus*, *Ps.aeruginosa*.

### **3.5 Particularitățile evolutive și imagistice ale pneumoniilor la persoanele HIV infectate**

Dintre cauzele de imunopresie, infecția HIV a avut cea mai mare pondere (45,8%, 44/96). Diagnosticul primar de HIV infecție (la etapa sindromului imunodeficienței imune) a fost confirmat în secția de pneumologie în 59,1% cazuri (26/44).

În 40 cazuri (91%) dintre cei 44 pacienți cu HIV infecție (Tabel 3.2), au fost cu nivelul CD4 sub 500 celule/ $\mu$ l, inclusiv în 65,9% (29/44) cazuri cu valoarea CD4 sub 100 celule/ $\mu$ l, ce corespunde unui grad sever de imunopresie. Media nivelului de CD4 a fost 129 celule/ $\mu$ l (valoarea cuprinsă între 0 și 805 celule/ $\mu$ l). Determinarea cantitativă a ARN HIV a fost efectuată în 27 cazuri, valoarea medie fiind de 1,8 mln copii/ml. Dintre pacienții cu diagnostic cunoscut de infecție HIV (18/44, 40,9%), doar jumătate din ei au urmat tratament antiretroviral, iar 5 pacienți au raportat administrarea TARV neregulată.

Lotul subiecților imunocompromiși fără HIV infecție, a inclus următoarele categorii: pacienți cu chimioterapie și/sau radioterapie antitumorală - 15/52 (28,8%), pacienți cu tratament corticosteroidian în doză zilnică > 10 mg prednisolon în ultimele 3 luni sau cu doza cumulativă > 700 mg prednisolon - 18/52 (34,6%), pacienți cu tratament antireumatic (DMARDs – disease-modifying antirheumatic drugs) 5/52 (9,6%), pacienți cu efect mielosupresiv din alte tratamente (antivirale, citostatice, biologice, etc) - 4/52 (7,6%), într-o proporție mai mică au fost pacienții posttransplant și cei cu neoplazii avansate, câte 2 pacienți (3,8%) și un pacient cu imunodeficiență primară (Figura 3.1).

Vârsta medie a pacienților cu HIV a fost de 45,6 $\pm$ 12,9 (valoare cuprinsă între 27 și 79), raportul bărbați/femei fiind în favoarea sexului feminin (47,7% și 52,3%), iar vârsta medie în

cohorta imunocompromiși fără HIV a fost de  $59,6 \pm 11,7$  (valoare cuprinsă între 25 și 82), predominând sexul feminin (71,2%).

Pneumonia la pacienții HIV infectați cu evoluție severă a fost remarcată în majoritatea cazurilor (33/44, 75%), iar evoluția medie în 22,7% (10/44) cazuri. În cohorta cu subiecți imunocompromiși nonHIV raportul dintre evoluția severă și medie a pneumoniilor a fost ușor în favoarea severității moderate (48,1%/51,9%).

Particularitățile clinice, imagistice și de laborator la pacienții imunodeprimați cu infecție HIV și fără infecție HIV și pneumonie sunt prezentate în Tabel 3.19.

**Tabel 3.19 Caracteristicile clinice ale pneumoniei la subiecții imunocompromiși cu infecție HIV și fără HIV**

| Caracteristici                   | Grupul HIV |      | Grupul nonHIV |      | P            |
|----------------------------------|------------|------|---------------|------|--------------|
|                                  | n=44       | %    | n=52          | %    |              |
| Debut insidios                   | 24         | 54,5 | 13            | 25   | <b>0,003</b> |
| Febră                            | 33         | 75   | 20            | 38,4 | <b>0,003</b> |
| Tuse seacă                       | 18         | 40,9 | 32            | 61,5 | <b>0,04</b>  |
| Expectorații                     | 24         | 54,5 | 20            | 38,4 | <b>0,04</b>  |
| Stări confuzionale               | 13         | 29,5 | 5             | 9,6  | <b>0,01</b>  |
| Matitate/submatitate             | 10         | 22,7 | 3             | 5,8  | <b>0,01</b>  |
| Raluri ronflante/sibilante       | 7          | 15,9 | 2             | 3,8  | <b>0,04</b>  |
| SpO <sub>2</sub> ≤ 92%           | 21         | 47,7 | 14            | 26,9 | <b>0,03</b>  |
| Necesitatea de VMI               | 12         | 27,3 | 7             | 7,7  | <b>0,01</b>  |
| Tahipnee (>22 resp./min)         | 26         | 59,1 | 8             | 15,4 | <b>0,005</b> |
| Tensiunea arterială < 90/60 mmHg | 14         | 31,8 | 4             | 7,7  | <b>0,003</b> |
| Afectare multilobară             | 26         | 59   | 38            | 73   | <b>0,05</b>  |
| Evoluția severă a bolii          | 33         | 75   | 24            | 47,1 | <b>0,001</b> |
| Numărul de complicații ≥3        | 14         | 31,8 | 4             | 7,7  | <b>0,003</b> |
| Șoc septic                       | 8          | 18,2 | 3             | 5,8  | <b>0,006</b> |

Analiza statistică comparativă a pus în evidență unele diferențe între cele două loturi. Astfel, pacienții cu infecție HIV au prezentat un debut insidios (54,5%), cu febră ( $t^{\circ}$  corpului  $>38,5^{\circ}\text{C}$ ) - 75%, expectorații cu caracter mucos/mucopurulent (54,5%), obnubilare/coma (29,5%), tahipnee (59,1%), insuficiență respiratorie (47,7%) și hipotensiune (31,8%). Iar debutul acut (75%), însoțit de tuse seacă (61,5%) a fost identificat mai frecvent în lotul pacienților imunocompromiși fără infecție HIV. Comparativ cu grupul HIV, mai rar au fost raportate simptomele sindromului de impregnare infecțioasă.

Hipoxemia (SpO<sub>2</sub> ≤ 92%) a fost remarcată mai frecvent la imunocompromișii HIV infectați (47,7%), secundar acestei complicații jumătate dintre ei au necesitat aplicarea la



ventilației mecanice invazive. Dintre modificările de laborator prezența limfopeniei (81,8%, 36/44), anemiei (70,5%, 31/44) și VSH majorat (86,4%, 38/44), la fel a fost înregistrată mai frecvent la subiecții cu infecția HIV.

La același grup a fost evidențiată evoluția severă a pneumoniei (75%), cu prezența a 3 și mai multe complicații (31,8%), extinderea radiologică multilobară (59%), progresia cărora a determinat o rată înaltă de mortalitate (13/44, 29,5%). Nu au fost înregistrate diferențe semnificative între cele două grupuri în ceea ce privește tipurile de leziuni pulmonare, sindromul toxicoinfecțios și prezența comorbidităților.

Etiologia pneumoniei la subiecții HIV infectați a fost confirmată în 36/44 (81,8%) cazuri, iar la subiecții imunocompromiși fără infecție HIV, cauza pneumoniei a fost decelată în 44/52 (84,6%) cazuri. Diferențe statistic semnificative ( $p < 0,005$ ) au fost înregistrate în cazul infecțiilor fungice, cei mai frecvenți fungi fiind *P.jirovecii* (36,4%) și *C. neoformans* (11,4 %), dintre bacterii – pneumococul, agent patogen cu o rată înaltă în grupul bolnavilor cu infecție HIV.

**Tabel 3.20 Aspecte etiologice ale pneumoniei la subiecții imunocompromiși cu infecție HIV și fără HIV**

|                       | PI HIV<br>(N=44) |      | PI nonHIV<br>(n=52) |      | p       |
|-----------------------|------------------|------|---------------------|------|---------|
|                       | n                | %    | N                   | %    |         |
| Etiologia confirmată  | 36               | 81,8 | 44                  | 84,6 | >0,05   |
| <i>P. jirovecii</i>   | 16               | 36,4 | 2                   | 3,8  | < 0,001 |
| <i>C. neoformans</i>  | 5                | 11,4 | 1                   | 1,9  | < 0,001 |
| <i>SARS-CoV-2</i>     | 3                | 6,8  | 27                  | 51,9 | < 0,001 |
| <i>Str.pneumoniae</i> | 4                | 9,1  | 0                   | 0    | 0,02    |

Deși mai rar, în lotul PI nonHIV au fost înregistrate 2 cazuri de pneumonie pneumocistică și un caz de pneumonie criptococică. Toate cazurile de infecțiile pulmonare cauzate de *Aspergillus spp.* au fost confirmate la pacienții din lotul PI nonHIV, cauza imunosupresiei fiind corticoterapia sistemică. În același lot, etiologia bacteriană a avut o pondere mai mare. În culturile de spută au fost identificate mai des: *St.aureus* (5 cazuri), *Kl.pneumoniae* (4 cazuri), *E.coli* (4 cazuri). Etiologia virală a pneumoniilor exprimată prin SARS-CoV2 (51,9%), a fost determinată mai frecvent în grupul subiecților imunodeprimați HIV neinfecțați. Nu au fost decelate diferențe semnificative în cazul etiologiei mixte a pneumoniilor în grupele analizate.

### 3.6 Concluzii la capitolul 3

1. Starea de imunosupresie favorizează dezvoltarea pneumoniilor severe, asociate cu multiple complicații și o mortalitate ridicată (15,6%).
2. Evoluția severă a pneumoniilor la imunocompromiși poate fi influențată de adresarea tardivă la medic, ceea ce întârzie inițierea promptă a tratamentului.
3. Manifestările clinico-paraclinice ale pneumoniilor la pacienții imunocompromiși sunt mai modeste, comparativ cu cele observate în pneumoniile comunitare, fiind caracterizate predominant de sindromul de impregnare infecțioasă și sindromul inflamator cu debut insidios, în timp ce sindromul de condensare pulmonară este mai puțin exprimat.
4. Analiza particularităților imagistice ale pneumoniilor la pacienții imunocompromiși a evidențiat o pondere mai mare a leziunilor de tip interstițial și opacităților de tip mixt (nodulare, reticulare, alveolare, rareori leziuni cavitare) cu afectare multilobară și distribuție difuză.
5. Spectrul etiologic al pneumoniilor la imunocompromiși este variat, predominând germeni bacterieni, urmați de fungi și de virusuri, acestea din urmă având o incidență crescută în contextul pandemiei COVID-19.
6. Examenul microbiologic a evidențiat prezența germenilor bacterieni în 67% dintre cazuri, dintre care 35% au prezentat rezistență la cel puțin o clasă de antibiotice, 43% au fost polirezistenți și 34% au avut rezistență extinsă, bacteriile Gram negative având cea mai mare pondere.
7. Durata prelungită de spitalizare la pacienții imunocompromiși cu pneumonii poate fi explicată atât prin severitatea evoluției bolii, cât și prin diversitatea etiologică (bacteriană, fungică, virală).
8. Resorbția lentă a infiltratelor radiologice în pneumoniile la pacienții imunocompromiși corelează cu extinderea radiologică, durata internării în secția de terapie intensivă, prezența opacităților de tip interstițial și mixt pe radiografia toracică inițială, precum și cu etiologia pneumocistică sau criptococică, acestea având un rol predictiv negativ asupra normalizării tabloului imagistic.
9. Comparativ cu subiecții non-HIV, pacienții cu pneumonii asociate infecției HIV, au prezentat o evoluție severă în 75% dintre cazuri, cu cel puțin trei complicații în 32% dintre cazuri, etiologie predominant fungică (47%) și afectare radiologică multilobară (59%), aceste caracteristici fiind asociate cu o rată crescută a mortalității (13/44, 29,5%).

## 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, cât 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 a VMI a fost înregistrată la pacienții din grupele de risc ale scorurilor IDSA/ATS, SCAP, SMART-COP, SMRT-CO, SOAR, CURB65, CRB65 (Tabel 0.1). 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 (Tabel 4.3). 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%) și ale valorii predictive negative puțin peste 80% (Tabel 4.4).

Evaluarea scorului PSI în vederea prognosticării necesității ventilației mecanice în cazurile analizate 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

**Tabel 0.1 Rata decesului și necesității VMI în diferite clase de risc ale scorurilor clasice de severitate evaluate la subiecții cohorței PI**

|                           | <b>Nr. pacienți</b> | <b>%</b> | <b>Deces</b>     | <b>%</b> | <b>VMI</b>       | <b>%</b> |
|---------------------------|---------------------|----------|------------------|----------|------------------|----------|
| <b>PSI</b>                |                     |          |                  |          |                  |          |
| Scăzut (< 90 clasa I-III) | 55                  | 57,3     | 1                | 6,6      | 2                | 12,5     |
| Mediu (91-130 clasa IV)   | 28                  | 29,2     | 7                | 46,7     | 6                | 37,5     |
| Înalt (>130 clasa V)      | 13                  | 13,5     | 7                | 46,7     | 8                | 50       |
| P                         |                     |          | <b>&lt;0,001</b> |          | <b>&lt;0,001</b> |          |
| <b>CURB65</b>             |                     |          |                  |          |                  |          |
| Scăzut (0-1)              | 66                  | 68,8     | 1                | 6,7      | 2                | 12,5     |
| Mediu (2)                 | 18                  | 18,8     | 5                | 33,3     | 5                | 31,25    |
| Înalt ( $\geq 3$ )        | 12                  | 12,5     | 9                | 60       | 9                | 56,25    |
| P                         |                     |          | <b>&lt;0,001</b> |          | <b>&lt;0,001</b> |          |
| <b>CRB65</b>              |                     |          |                  |          |                  |          |
| Scăzut (0)                | 51                  | 53,1     | 0                | 0        | 1                | 6,25     |
| Mediu (1)                 | 28                  | 29,2     | 3                | 20       | 3                | 18,75    |
| Înalt (> 2)               | 17                  | 17,7     | 12               | 80       | 12               | 75       |
| P                         |                     |          | <b>&lt;0,001</b> |          | <b>&lt;0,001</b> |          |

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 (Tabel 4.6). Valorile AUC pentru alte scoruri recent implementate au corespuns unei puteri discriminatorii bune ( $AUC_{SMART-CO} = 0,89$ ;  $AUC_{SOAR} = 0,81$ ) (Tabel 4.7 și Tabel 4.9).

Valori foarte bune ale AUC au fost obținute 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 4.12). În cazul scorului CAP-PIRO valorile prag sunt inferioare celor corespunzătoare unei pneumonii severe. În clasele pentru evoluție severă au fost înregistrate valori reduse ale sensibilității (37,5% și 6,25%) (Tabel 4.10).

Însă în cazul aplicării scorului IDSA/ATS au fost obținute valori excelente pentru sensibilitate (100%) și NPV (100%), valori optime corespunzătoare riscului înalt de pneumonii severe (Tabel 4.8).

**Tabel 4.2 Rata decesului și necesității VMI în diferite clase de risc ale scorurilor de severitate IDSA/ATS, SCAP, SMART-COP, SMRT-CO, SOAR, CAP-PIRO, ADROP evaluate la subiecții cohorței PI**

|                     | <b>Nr. Pacienți</b> | <b>%</b> | <b>Deces</b>     | <b>%</b> | <b>VMI</b>       | <b>%</b> |
|---------------------|---------------------|----------|------------------|----------|------------------|----------|
| Total pacienți      | 96                  | 100      | 15               | 15,6     | 16               | 16,7     |
| <b>IDSA/ATS</b>     |                     |          |                  |          |                  |          |
| Scăzut (0)          | 70                  | 72,9     | 0                | 0        | 0                | 0        |
| Înalt ( $\geq 1$ )  | 26                  | 27,1     | 15               | 100      | 16               | 100      |
| p                   |                     |          | <b>&lt;0,001</b> |          | <b>&lt;0,001</b> |          |
| <b>SCAP</b>         |                     |          |                  |          |                  |          |
| Scăzut (0-9)        | 60                  | 62,5     | 1                | 6,6      | 1                | 6,25     |
| Mediu (10-19)       | 20                  | 20,8     | 4                | 26,7     | 4                | 25       |
| Înalt ( $\geq 20$ ) | 16                  | 16,7     | 10               | 66,7     | 11               | 68,75    |
| p                   |                     |          | <b>&lt;0,001</b> |          | <b>&lt;0,001</b> |          |
| <b>SMART-COP</b>    |                     |          |                  |          |                  |          |
| Scăzut (0-2)        | 52                  | 54,2     | 0                | 0        | 0                | 0        |
| Mediu (3-4)         | 23                  | 24       | 5                | 33,3     | 6                | 37,5     |
| Înalt ( $\geq 5$ )  | 21                  | 21,9     | 10               | 66,7     | 10               | 62,5     |
| p                   |                     |          | <b>&lt;0,001</b> |          | <b>&lt;0,001</b> |          |
| <b>SMRT-CO</b>      |                     |          |                  |          |                  |          |
| Scăzut (0)          | 17                  | 17,7     | 0                | 0        | 0                | 0        |
| Mediu (1)           | 32                  | 33,3     | 0                | 0        | 0                | 0        |
| Înalt ( $\geq 2$ )  | 47                  | 49       | 15               | 100      | 16               | 100      |
| p                   |                     |          | <b>&lt;0,001</b> |          | <b>&lt;0,001</b> |          |
| <b>SOAR</b>         |                     |          |                  |          |                  |          |
| Scăzut (0)          | 51                  | 53,1     | 3                | 20       | 2                | 12,5     |
| Înalt ( $\geq 1$ )  | 45                  | 45,9     | 12               | 80       | 14               | 87,5     |
| p                   |                     |          | <b>0,005</b>     |          | <b>&lt;0,001</b> |          |
| <b>CAP-PIRO</b>     |                     |          |                  |          |                  |          |
| Scăzut(0-2)         | 67                  | 69,8     | 3                | 20       | 2                | 12,5     |
| Mediu (3-4)         | 23                  | 24       | 7                | 46,7     | 8                | 50       |
| Înalt ( $\geq 4$ )  | 6                   | 6,3      | 5                | 33,3     | 6                | 37,5     |
| p                   |                     |          | <b>&lt;0,001</b> |          | <b>&lt;0,001</b> |          |
| <b>ADROP</b>        |                     |          |                  |          |                  |          |
| Scăzut (0-1)        | 58                  | 60,4     | 1                | 6,7      | 1                | 6,25     |
| Mediu (2-3)         | 36                  | 37,5     | 14               | 93,3     | 14               | 87,5     |
| Înalt ( $> 4$ )     | 2                   | 2,1      | 0                | 0        | 1                | 6,25     |
| p                   |                     |          | <b>&lt;0,001</b> |          | <b>&lt;0,001</b> |          |

Deoarece valorile înalte ale sensibilității și NPV sunt caracteristicile înaintate față de un eficient instrument de screening, constatăm performanțele scorului IDSA/ATS la aplicarea în scopul estimării necesității în VMI în cadrul cohortei PI.

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%) (Tabel 4.11).

Analiza comparativă acestor scoruri a demonstrat statistic eficiența mai mare doar a scorului SOAR (Tabel 4.12). 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 (Tabel 4.10, Tabel 4.11, Tabel 4.6, Tabel 4.9). Doar în cazul scorului 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 ( , Tabel 4.2). 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 4.2).

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 % (Tabel 4.13).

**Tabel 4.3 Evaluarea performanței scorului CURB65 în prognosticarea necesității aplicării VMI**

|     | <b>Sensibilitate</b> | <b>95% CI</b> | <b>Specificitate</b> | <b>95% CI</b> | <b>PPV</b> | <b>95% CI</b> | <b>NPV</b> | <b>95% CI</b> | <b>AUC</b> | <b>95% CI</b> |
|-----|----------------------|---------------|----------------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|
| 0   | 100,00               | 79,4 - 100,0  | 44,87                | 33,6 - 56,6   | 27,1       | 16,4 - 40,3   | 100,0      | 90,0 - 100,0  | 0,91       | 0,83-0,96     |
| >1* | 87,50                | 61,7 - 98,4   | 79,49                | 68,8 - 87,8   | 46,7       | 28,3 - 65,7   | 96,9       | 89,1 - 99,6   |            |               |
| >2  | 56,25                | 29,9 - 80,2   | 96,15                | 89,2 - 99,2   | 75,0       | 41,2 - 95,0   | 91,5       | 83,2 - 96,5   |            |               |
| >3  | 43,75                | 19,8 - 70,1   | 100,00               | 95,4 - 100,0  | 100,0      | 59,0 - 100,0  | 89,7       | 81,3 - 95,2   |            |               |
| >4  | 12,50                | 1,6 - 38,3    | 100,00               | 95,4 - 100,0  | 100,0      | 15,8 - 100,0  | 84,8       | 75,8 - 91,4   |            |               |

\* - valoarea critică a scorului cu valori optime ale sensibilității și specificității (valoarea prag obținută)

**Tabel 4.4 Evaluarea performanței scorului CRB65 în prognosticarea necesității aplicării VMI**

|     | <b>Sensibilitate</b> | <b>95% CI</b> | <b>Specificitate</b> | <b>95% CI</b> | <b>PPV</b> | <b>95% CI</b> | <b>NPV</b> | <b>95% CI</b> | <b>AUC</b> | <b>95% CI</b> |
|-----|----------------------|---------------|----------------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|
| >0  | 93,75                | 69,8 - 99,8   | 63,29                | 51,7 - 73,9   | 35,9       | 22,0 - 51,8   | 97,9       | 89,2 - 99,9   | 0,89       | 0,83-0,96     |
| >1* | 75,00                | 47,6 - 92,7   | 93,67                | 85,8 - 97,9   | 72,2       | 45,7 - 90,7   | 94,5       | 86,8 - 98,4   |            |               |
| >2  | 56,25                | 29,9 - 80,2   | 97,47                | 91,2 - 99,7   | 83,0       | 49,5 - 98,1   | 91,0       | 82,7 - 96,2   |            |               |
| >3  | 6,25                 | 0,2 - 30,2    | 97,47                | 91,2 - 99,7   | 35,1       | 1,1 - 91,3    | 82,6       | 73,2 - 89,7   |            |               |

\* - valoarea critică a scorului cu valori optime ale sensibilității și specificității (valoarea prag obținută)

**Tabel 4.5 Evaluarea performanței scorului PSI în prognosticarea necesității aplicării VMI**

|       | <b>Sensibilitate</b> | <b>95% CI</b> | <b>Specificitate</b> | <b>95% CI</b> | <b>PPV</b> | <b>95% CI</b> | <b>NPV</b> | <b>95% CI</b> | <b>AUC</b> | <b>95% CI</b> |
|-------|----------------------|---------------|----------------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|
| >I    | 100,00               | 79,4 - 100,0  | 22,50                | 13,9 - 33,2   | 22,1       | 13,5 - 32,9   | 100,0      | 80,5 - 100,0  | 0,84       | 0,75-0,91     |
| >II   | 93,75                | 69,8 - 99,8   | 52,50                | 41,0 - 63,8   | 30,2       | 18,4 - 44,4   | 97,5       | 87,2 - 99,9   |            |               |
| >III* | 87,50                | 61,7 - 98,4   | 66,25                | 54,8 - 76,4   | 36,3       | 21,9 - 52,7   | 96,0       | 86,9 - 99,5   |            |               |
| >IV   | 50,00                | 24,7 - 75,3   | 93,75                | 86,0 - 97,9   | 63,7       | 33,5 - 87,6   | 89,5       | 80,8 - 95,2   |            |               |
| >V    | 0,00                 | 0,0 - 20,6    | 100,00               | 95,5 - 100,0  | -          | -             | 82,0       | 72,8 - 89,1   |            |               |

\* - valoarea critică a scorului cu valori optime ale sensibilității și specificității (valoarea prag obținută)

**Tabel 4.6 Evaluarea performanței scorului SMART-COP în prognosticarea necesității VMI**

|     | <b>Sensibilitate</b> | <b>95% CI</b> | <b>Specificitate</b> | <b>95% CI</b> | <b>PPV</b> | <b>95% CI</b> | <b>NPV</b> | <b>95% CI</b> | <b>AUC</b> | <b>95% CI</b> |
|-----|----------------------|---------------|----------------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|
| >1  | 100,00               | 79,4 - 100,0  | 50,00                | 38,6 - 61,4   | 30,5       | 18,9 - 44,3   | 100,0      | 91,0 - 100,0  | 0,89       | 0,81-0,95     |
| >2* | 100,00               | 79,4 - 100,0  | 65,00                | 53,5 - 75,3   | 38,5       | 24,3 - 54,4   | 100,0      | 93,0 - 100,0  |            |               |
| >3  | 81,25                | 54,4 - 96,0   | 78,75                | 68,2 - 87,1   | 45,6       | 27,4 - 64,7   | 95,0       | 86,6 - 98,9   |            |               |
| >4  | 62,50                | 35,4 - 84,8   | 86,25                | 76,7 - 92,9   | 49,9       | 27,7 - 72,2   | 91,3       | 82,4 - 96,6   |            |               |
| >5  | 56,25                | 29,9 - 80,2   | 95,00                | 87,7 - 98,6   | 71,2       | 40,4 - 92,0   | 90,8       | 82,4 - 96,1   |            |               |
| >6  | 43,75                | 19,8 - 70,1   | 97,50                | 91,3 - 99,7   | 79,3       | 41,5 - 97,7   | 88,8       | 80,1 - 94,6   |            |               |
| >7  | 18,75                | 4,0 - 45,6    | 98,75                | 93,2 - 100,0  | 76,7       | 20,5 - 99,5   | 84,7       | 75,6 - 91,4   |            |               |
| >8  | 6,25                 | 0,2 - 30,2    | 100,00               | 95,5 - 100,0  | 100,0      | 2,5 - 100,0   | 82,9       | 73,8 - 89,9   |            |               |

\* - valoarea critică a scorului cu valori optime ale sensibilității și specificității (valoarea prag obținută)

**Tabel 4.7 Evaluarea performanței scorului SMRT-CO în prognosticarea necesității VMI**

|     | <b>Sensibilitate</b> | <b>95% CI</b> | <b>Specificitate</b> | <b>95% CI</b> | <b>PPV</b> | <b>95% CI</b> | <b>NPV</b> | <b>95% CI</b> | <b>AUC</b> | <b>95% CI</b> |
|-----|----------------------|---------------|----------------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|
| >1* | 100,00               | 79,4 - 100,0  | 61,25                | 49,7 - 71,9   | 36,2       | 22,7 - 51,5   | 100,0      | 92,6 - 100,0  | 0,89       | 0,81-0,95     |
| >2  | 93,75                | 69,8 - 99,8   | 66,25                | 54,8 - 76,4   | 37,9       | 23,4 - 54,1   | 98,0       | 89,7 - 99,9   |            |               |
| >3  | 75,00                | 47,6 - 92,7   | 86,25                | 76,7 - 92,9   | 54,5       | 32,7 - 75,1   | 94,0       | 85,8 - 98,2   |            |               |
| >4  | 56,25                | 29,9 - 80,2   | 87,50                | 78,2 - 93,8   | 49,7       | 26,4 - 73,1   | 90,1       | 81,1 - 95,8   |            |               |
| >5  | 43,75                | 19,8 - 70,1   | 98,75                | 93,2 - 100,0  | 88,5       | 48,4 - 99,8   | 88,9       | 80,3 - 94,6   |            |               |
| >6  | 25,00                | 7,3 - 52,4    | 100,00               | 95,5 - 100,0  | 100,0      | 39,8 - 100,0  | 85,9       | 77,0 - 92,3   |            |               |
| >7  | 12,50                | 1,6 - 38,3    | 100,00               | 95,5 - 100,0  | 100,0      | 15,8 - 100,0  | 83,9       | 74,8 - 90,7   |            |               |
| >8  | 6,25                 | 0,2 - 30,2    | 100,00               | 95,5 - 100,0  | 100,0      | 2,5 - 100,0   | 82,9       | 73,8 - 89,9   |            |               |

\* - valoarea critică a scorului cu valori optime ale sensibilității și specificității (valoarea prag obținută)

**Tabel 4.8 Evaluarea performanței scorului IDSA/ATS în prognosticarea necesității aplicării VMI**

|     | <b>Sensibilitate</b> | <b>95% CI</b> | <b>Specificitate</b> | <b>95% CI</b> | <b>PPV</b> | <b>95% CI</b> | <b>NPV</b> | <b>95% CI</b> | <b>AUC</b> | <b>95% CI</b> |
|-----|----------------------|---------------|----------------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|
| >1* | 100,00               | 79,4 - 100,0  | 87,50                | 78,2 - 93,8   | 63,7       | 43,1 - 81,2   | 100,0      | 94,7 - 100,0  | 0,93       | 0,86-0,97     |
| >2  | 0,00                 | 0,0 - 20,6    | 100,00               | 95,5 - 100,0  | -          | -             | 82,0       | 72,8 - 89,1   |            |               |

\* - valoarea critică a scorului cu valori optime ale sensibilității și specificității (valoarea prag obținută)



**Tabel 4.9 Evaluarea performanței scorului SOAR în prognosticarea necesității VMI**

|     | <b>Sensibilitate</b> | <b>95% CI</b> | <b>Specificitate</b> | <b>95% CI</b> | <b>PPV</b> | <b>95% CI</b> | <b>NPV</b> | <b>95% CI</b> | <b>AUC</b> | <b>95% CI</b> |
|-----|----------------------|---------------|----------------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|
| >0* | 87,50                | 61,7 - 98,4   | 61,25                | 49,7 - 71,9   | 33,1       | 19,8 - 48,8   | 95,7       | 85,9 - 99,4   | 0,81       | 0,72-0,88     |
| >1  | 43,75                | 19,8 - 70,1   | 96,25                | 89,4 - 99,2   | 71,9       | 36,5 - 94,2   | 88,6       | 79,9 - 94,5   |            |               |
| >2  | 18,75                | 4,0 - 45,6    | 100,00               | 95,5 - 100,0  | 100,0      | 29,2 - 100,0  | 84,9       | 75,9 - 91,5   |            |               |
| >3  | 0,00                 | 0,0 - 20,6    | 100,00               | 95,5 - 100,0  | -          | -             | 82,0       | 72,8 - 89,1   |            |               |

\* - valoarea critică a scorului cu valori optime ale sensibilității și specificității (valoarea prag obținută)

**Tabel 4.10 Evaluarea performanței scorului CAP-PIRO în prognosticarea necesității VMI**

|     | <b>Sensibilitate</b> | <b>95% CI</b> | <b>Specificitate</b> | <b>95% CI</b> | <b>PPV</b> | <b>95% CI</b> | <b>NPV</b> | <b>95% CI</b> | <b>AUC</b> | <b>95% CI</b> |
|-----|----------------------|---------------|----------------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|
| >0  | 100,00               | 79,4 - 100,0  | 3,75                 | 0,8 - 10,6    | 18,6       | 11,3 - 28,0   | 100,0      | 15,8 - 100,0  | 0,91       | 0,84-0,96     |
| >1  | 100,00               | 79,4 - 100,0  | 27,50                | 18,1 - 38,6   | 23,2       | 14,2 - 34,5   | 100,0      | 83,9 - 100,0  |            |               |
| >2  | 87,50                | 61,7 - 98,4   | 81,25                | 71,0 - 89,1   | 50,6       | 31,5 - 69,6   | 96,7       | 89,1 - 99,6   |            |               |
| >3* | 81,25                | 54,4 - 96,0   | 92,50                | 84,4 - 97,2   | 70,4       | 45,4 - 88,7   | 95,7       | 88,5 - 99,0   |            |               |
| >4  | 37,50                | 15,2 - 64,6   | 100,00               | 95,5 - 100,0  | 100,0      | 54,1 - 100,0  | 87,9       | 79,3 - 93,9   |            |               |
| >5  | 12,50                | 1,6 - 38,3    | 100,00               | 95,5 - 100,0  | 100,0      | 15,8 - 100,0  | 83,9       | 74,8 - 90,7   |            |               |
| >6  | 6,25                 | 0,2 - 30,2    | 100,00               | 95,5 - 100,0  | 100,0      | 2,5 - 100,0   | 82,9       | 73,8 - 89,9   |            |               |
| >7  | 0,00                 | 0,0 - 20,6    | 100,00               | 95,5 - 100,0  | -          | -             | 82,0       | 72,8 - 89,1   |            |               |

\* - valoarea critică a scorului cu valori optime ale sensibilității și specificității (valoarea prag obținută)

**Tabel 4.11 Evaluarea performanței scorului SCAP în prognosticarea necesității VMI**

|     | <b>Sensibilitate</b> | <b>95% CI</b> | <b>Specificitate</b> | <b>95% CI</b> | <b>PPV</b> | <b>95% CI</b> | <b>NPV</b> | <b>95% CI</b> | <b>AUC</b> | <b>95% CI</b> |
|-----|----------------------|---------------|----------------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|
| >1  | 93,75                | 69,8 - 99,8   | 73,75                | 62,7 - 83,0   | 43,9       | 27,5 - 61,4   | 98,2       | 90,7 - 99,9   | 0,89       | 0,81-0,95     |
| >2* | 68,75                | 41,3 - 89,0   | 93,75                | 86,0 - 97,9   | 70,7       | 43,3 - 90,2   | 93,2       | 85,2 - 97,6   |            |               |
| >3  | 0,00                 | 0,0 - 20,6    | 100,00               | 95,5 - 100,0  | -          | -             | 82,0       | 72,8 - 89,1   |            |               |

\* - valoarea critică a scorului cu valori optime ale sensibilității și specificității (valoarea prag obținută)

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%) (Tabel 4.14).

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% (Tabel 4.15).

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  $\geq 2$  (Tabel 4.17). 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% (Tabel 4.16).

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% (Tabel 4.19).

Puterea discriminatorie a scorului CAP-PIRO (Tabel 4.20) în prognosticarea riscului de deces a fost una bună ( $AUC_{CAP-PIRO} = 0,87$ ). Valorile optime ale sensibilității și specificității au revenit clasei cu risc scăzut de pneumonii severe. Scorul CAP-PIRO a demonstrat o inferioritate a puterii discriminatorii față de celelalte scoruri analizate (Tabel 4.12). Pentru  $AUC_{CAP-PIRO}$  au fost înregistrate diferențe statistice 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 (Tabel 4.17).

## **4.2 Predictorii evoluției nefavorabile a pneumoniilor la imunocompromiși**

Rata înaltă de deces și numeroasele complicații survenite în cursul pneumoniilor la imunocompromiși au impus necesitatea evidențierii factorilor de risc pentru aplicarea ventilației mecanice invazive și survenirea decesului.

Tabel 4.12 Compararea AUC a scorurilor analizate (sunt prezentate valorile p)

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

**Tabel 4.13 Evaluarea performanței scorului CURB65 în prognosticarea survenirii decesului**

|     | <b>Sensibilitate</b> | <b>95% CI</b> | <b>Specificitate</b> | <b>95% CI</b> | <b>PPV</b> | <b>95% CI</b> | <b>NPV</b> | <b>95% CI</b> | <b>AUC</b> | <b>95% CI</b> |
|-----|----------------------|---------------|----------------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|
| >0  | 100,00               | 78,2 - 100,0  | 45,00                | 33,8 - 56,5   | 28,5       | 17,5 - 41,8   | 100,0      | 90,0 - 100,0  | 0,93       | 0,86-0,97     |
| >1  | 93,33                | 68,1 - 99,8   | 80,00                | 69,6 - 88,1   | 50,6       | 32,1 - 68,9   | 98,2       | 91,1 - 99,9   |            |               |
| >2  | 60,00                | 32,3 - 83,7   | 96,25                | 89,4 - 99,2   | 77,8       | 47,1 - 95,4   | 91,6       | 83,4 - 96,6   |            |               |
| >3* | 46,67                | 21,3 - 73,4   | 100,00               | 95,5 - 100,0  | 100,0      | 59,0 - 100,0  | 89,5       | 81,1 - 95,1   |            |               |
| >4  | 13,33                | 1,7 - 40,5    | 100,00               | 95,5 - 100,0  | 100,0      | 15,8 - 100,0  | 84,0       | 74,9 - 90,8   |            |               |
| >5  | 0,00                 | 0,0 - 21,8    | 100,00               | 95,5 - 100,0  | -          | -             | 82,0       | 72,8 - 89,1   |            |               |

\* - valoarea critică a scorului cu valori optime ale sensibilității și specificității (valoarea prag obținută)

**Tabel 4.14 Evaluarea performanței scorului CRB65 în prognosticarea survenirii decesului**

|     | <b>Sensibilitate</b> | <b>95% CI</b> | <b>Specificitate</b> | <b>95% CI</b> | <b>PPV</b> | <b>95% CI</b> | <b>NPV</b> | <b>95% CI</b> | <b>AUC</b> | <b>95% CI</b> |
|-----|----------------------|---------------|----------------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|
| >0  | 100,00               | 78,2 - 100,0  | 64,20                | 52,8 - 74,6   | 38,0       | 24,0 - 53,7   | 100,0      | 92,9 - 100,0  | 0,95       | 0,88-0,98     |
| >1* | 80,00                | 51,9 - 95,7   | 95,06                | 87,8 - 98,6   | 78,1       | 51,8 - 94,1   | 95,6       | 88,4 - 98,9   |            |               |
| >2  | 60,00                | 32,3 - 83,7   | 98,77                | 93,3 - 100,0  | 91,4       | 59,4 - 99,8   | 91,8       | 83,8 - 96,7   |            |               |
| >3  | 13,33                | 1,7 - 40,5    | 100,00               | 95,5 - 100,0  | 100,0      | 15,8 - 100,0  | 84,0       | 75,0 - 90,8   |            |               |
| >4  | 0,00                 | 0,0 - 21,8    | 100,00               | 95,5 - 100,0  | -          | -             | 82,0       | 72,8 - 89,1   |            |               |

\* - valoarea critică a scorului cu valori optime ale sensibilității și specificității (valoarea prag obținută)

3.1

**Tabel 4.15 Evaluarea performanței scorului PSI în prognosticarea survenirii decesului**

|       | <b>Sensibilitate</b> | <b>95% CI</b> | <b>Specificitate</b> | <b>95% CI</b> | <b>PPV</b> | <b>95% CI</b> | <b>NPV</b> | <b>95% CI</b> | <b>AUC</b> | <b>95% CI</b> |
|-------|----------------------|---------------|----------------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|
| >I    | 100,00               | 78,2 - 100,0  | 22,22                | 13,7 - 32,8   | 22,0       | 13,4 - 32,8   | 100,0      | 80,5 - 100,0  | 0,84       | 0,75-0,91     |
| >II   | 93,33                | 68,1 - 99,8   | 51,85                | 40,5 - 63,1   | 29,8       | 18,2 - 43,8   | 97,3       | 86,7 - 99,9   |            |               |
| >III* | 93,33                | 68,1 - 99,8   | 66,67                | 55,3 - 76,8   | 38,1       | 23,5 - 54,3   | 97,9       | 89,5 - 99,9   |            |               |
| >IV   | 46,67                | 21,3 - 73,4   | 92,59                | 84,6 - 97,2   | 58,0       | 28,6 - 83,8   | 88,8       | 79,9 - 94,7   |            |               |
| >V    | 0,00                 | 0,0 - 21,8    | 100,00               | 95,5 - 100,0  | -          | -             | 82,0       | 72,8 - 89,1   |            |               |

\* - valoarea critică a scorului cu valori optime ale sensibilității și specificității (valoarea prag obținută)

**Tabel 4.16 Evaluarea performanței scorului SMART-COP în prognosticarea survenirii decesului**

|     | <b>Sensibilitate</b> | <b>95% CI</b> | <b>Specificitate</b> | <b>95% CI</b> | <b>PPV</b> | <b>95% CI</b> | <b>NPV</b> | <b>95% CI</b> | <b>AUC</b> | <b>95% CI</b> |
|-----|----------------------|---------------|----------------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|
| >1  | 100,00               | 78,2 - 100,0  | 49,38                | 38,1 - 60,7   | 30,2       | 18,8 - 43,8   | 100,0      | 90,7 - 100,0  | 0,92       | 0,84-0,96     |
| >2  | 100,00               | 78,2 - 100,0  | 64,20                | 52,8 - 74,6   | 38,0       | 24,0 - 53,7   | 100,0      | 92,9 - 100,0  |            |               |
| >3* | 93,33                | 68,1 - 99,8   | 80,25                | 69,9 - 88,3   | 50,9       | 32,4 - 69,2   | 98,2       | 91,2 - 99,9   |            |               |
| >4  | 66,67                | 38,4 - 88,2   | 86,42                | 77,0 - 93,0   | 51,9       | 29,8 - 73,4   | 92,2       | 83,5 - 97,2   |            |               |
| >5  | 60,00                | 32,3 - 83,7   | 95,06                | 87,8 - 98,6   | 72,7       | 43,2 - 92,3   | 91,5       | 83,2 - 96,6   |            |               |
| >6  | 46,67                | 21,3 - 73,4   | 97,53                | 91,4 - 99,7   | 80,6       | 45,0 - 97,7   | 89,3       | 80,7 - 95,0   |            |               |
| >7  | 20,00                | 4,3 - 48,1    | 98,77                | 93,3 - 100,0  | 78,1       | 21,4 - 99,6   | 84,9       | 75,9 - 91,5   |            |               |
| >8  | 6,67                 | 0,2 - 31,9    | 100,00               | 95,5 - 100,0  | 100,0      | 2,5 - 100,0   | 83,0       | 73,9 - 90,0   |            |               |

\* - valoarea critică a scorului cu valori optime ale sensibilității și specificității (valoarea prag obținută)

**Tabel 4.17 Evaluarea performanței scorului SMRT-CO în prognosticarea survenirii decesului**

|     | <b>Sensibilitate</b> | <b>95% CI</b> | <b>Specificitate</b> | <b>95% CI</b> | <b>PPV</b> | <b>95% CI</b> | <b>NPV</b> | <b>95% CI</b> | <b>AUC</b> | <b>95% CI</b> |
|-----|----------------------|---------------|----------------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|
| >1  | 100,00               | 78,2 - 100,0  | 60,49                | 49,0 - 71,2   | 35,7       | 22,4 - 50,8   | 100,0      | 92,5 - 100,0  | 0,91       | 0,84-0,96     |
| >2* | 100,00               | 78,2 - 100,0  | 66,67                | 55,3 - 76,8   | 39,7       | 25,1 - 55,8   | 100,0      | 93,2 - 100,0  |            |               |
| >3  | 80,00                | 51,9 - 95,7   | 86,42                | 77,0 - 93,0   | 56,4       | 34,8 - 76,3   | 95,2       | 87,3 - 98,8   |            |               |
| >4  | 60,00                | 32,3 - 83,7   | 87,65                | 78,5 - 93,9   | 51,6       | 28,6 - 74,2   | 90,9       | 82,0 - 96,3   |            |               |
| >5  | 46,67                | 21,3 - 73,4   | 98,77                | 93,3 - 100,0  | 89,2       | 52,2 - 99,8   | 89,4       | 80,9 - 95,0   |            |               |
| >6  | 26,67                | 7,8 - 55,1    | 100,00               | 95,5 - 100,0  | 100,0      | 39,8 - 100,0  | 86,1       | 77,3 - 92,5   |            |               |
| >7  | 13,33                | 1,7 - 40,5    | 100,00               | 95,5 - 100,0  | 100,0      | 15,8 - 100,0  | 84,0       | 75,0 - 90,8   |            |               |
| >8  | 6,67                 | 0,2 - 31,9    | 100,00               | 95,5 - 100,0  | 100,0      | 2,5 - 100,0   | 83,0       | 73,9 - 90,0   |            |               |

\* - valoarea critică a scorului cu valori optime ale sensibilității și specificității (valoarea prag obținută)

**Tabel 4.18 Evaluarea performanței scorului IDSA/ATS în prognosticarea survenirii decesului**

|     | <b>Sensibilitate</b> | <b>95% CI</b> | <b>Specificitate</b> | <b>95% CI</b> | <b>PPV</b> | <b>95% CI</b> | <b>NPV</b> | <b>95% CI</b> | <b>AUC</b> | <b>95% CI</b> |
|-----|----------------------|---------------|----------------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|
| >1* | 100,00               | 78,2 - 100,0  | 86,42                | 77,0 - 93,0   | 61,8       | 41,2 - 79,7   | 100,0      | 94,7 - 100,0  | 0,93       | 0,86-0,97     |
| >2  | 0,00                 | 0,0 - 21,8    | 100,00               | 95,5 - 100,0  | -          | -             | 82,0       | 72,8 - 89,1   |            |               |

\* - valoarea critică a scorului cu valori optime ale sensibilității și specificității (valoarea prag obținută)

**Tabel 4.19 Evaluarea performanței scorului SOAR în prognosticarea survenirii decesului**

|     | <b>Sensibilitate</b> | <b>95% CI</b> | <b>Specificitate</b> | <b>95% CI</b> | <b>PPV</b> | <b>95% CI</b> | <b>NPV</b> | <b>95% CI</b> | <b>AUC</b> | <b>95%CI</b> |
|-----|----------------------|---------------|----------------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|------------|--------------|
| >0* | 80,00                | 51,9 - 95,7   | 59,26                | 47,8 - 70,1   | 30,1       | 17,4 - 45,6   | 93,1       | 82,2 - 98,3   | 0,75       | 0,66-0,84    |
| >1  | 40,00                | 16,3 - 67,7   | 95,06                | 87,8 - 98,6   | 64,0       | 29,5 - 90,2   | 87,8       | 78,9 - 93,9   |            |              |
| >2  | 13,33                | 1,7 - 40,5    | 98,77                | 93,3 - 100,0  | 70,3       | 11,0 - 99,5   | 83,8       | 74,7 - 90,7   |            |              |
| >3  | 0,00                 | 0,0 - 21,8    | 100,00               | 95,5 - 100,0  | -          | -             | 82,0       | 72,8 - 89,1   |            |              |

\* - valoarea critică a scorului cu valori optime ale sensibilității și specificității (valoarea prag obținută)

**Tabel 4.20 Evaluarea performanței scorului CAP-PIRO în prognosticarea survenirii decesului**

|     | <b>Sensibilitate</b> | <b>95% CI</b> | <b>Specificitate</b> | <b>95% CI</b> | <b>PPV</b> | <b>95% CI</b> | <b>NPV</b> | <b>95% CI</b> | <b>AUC</b> | <b>95% CI</b> |
|-----|----------------------|---------------|----------------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|
| >0  | 100,00               | 78,2 - 100,0  | 3,70                 | 0,8 - 10,4    | 18,6       | 11,3 - 28,0   | 100,0      | 15,8 - 100,0  | 0,87       | 0,78-0,93     |
| >1  | 100,00               | 78,2 - 100,0  | 27,16                | 17,9 - 38,2   | 23,2       | 14,1 - 34,4   | 100,0      | 83,9 - 100,0  |            |               |
| >2* | 80,00                | 51,9 - 95,7   | 79,01                | 68,5 - 87,3   | 45,6       | 27,4 - 64,6   | 94,7       | 86,2 - 98,7   |            |               |
| >3  | 73,33                | 44,9 - 92,2   | 90,12                | 81,5 - 95,6   | 62,0       | 37,9 - 82,4   | 93,9       | 85,9 - 98,1   |            |               |
| >4  | 33,33                | 11,8 - 61,6   | 98,77                | 93,3 - 100,0  | 85,6       | 38,0 - 99,8   | 87,1       | 78,3 - 93,3   |            |               |
| >5  | 13,33                | 1,7 - 40,5    | 100,00               | 95,5 - 100,0  | 100,0      | 15,8 - 100,0  | 84,0       | 75,0 - 90,8   |            |               |
| >6  | 6,67                 | 0,2 - 31,9    | 100,00               | 95,5 - 100,0  | 100,0      | 2,5 - 100,0   | 83,0       | 73,9 - 90,0   |            |               |
| >7  | 0,00                 | 0,0 - 21,8    | 100,00               | 95,5 - 100,0  | -          | -             | 82,0       | 72,8 - 89,1   |            |               |

\* - valoarea critică a scorului cu valori optime ale sensibilității și specificității (valoarea prag obținută)

**Tabel 4.21 Evaluarea performanței scorului SCAP în prognosticarea survenirii decesului**

|      | <b>Sensibilitate</b> | <b>95% CI</b> | <b>Specificitate</b> | <b>95% CI</b> | <b>PPV</b> | <b>95% CI</b> | <b>NPV</b> | <b>95% CI</b> | <b>AUC</b> | <b>95% CI</b> |
|------|----------------------|---------------|----------------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|
| >0   | 100,00               | 78,2 - 100,0  | 16,05                | 8,8 - 25,9    | 20,7       | 12,6 - 31,0   | 100,0      | 73,5 - 100,0  | 0,91       | 0,83-0,96     |
| >11* | 93,33                | 68,1 - 99,8   | 85,19                | 75,6 - 92,1   | 58,0       | 37,6 - 76,6   | 98,3       | 91,7 - 99,9   |            |               |
| ≥20  | 46,67                | 21,3 - 73,4   | 97,53                | 91,4 - 99,7   | 80,6       | 45,0 - 97,7   | 89,3       | 80,7 - 95,0   |            |               |

\* - valoarea critică a scorului cu valori optime ale sensibilității și specificității (valoarea prag obținută)

### *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 2 grupuri, sunt prezentate în Tabel 0.22. Astfel, 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, SaO<sub>2</sub> < 92%) și insuficiență cardiovasculară (tensiunea arterială < 90/60 mmHg). Majoritatea pacienților din acest lot au necesitat aplicarea ventilației mecanice invazive.

**Tabel 0.22 Caracteristicile clinice distinctive ale subiecților imunocompromiși cu pneumonii decedați versus supraviețuitori**

|  | Supraviețuitori<br>N=81 |      | Decedați<br>N=15 |      | p       |
|--|-------------------------|------|------------------|------|---------|
|  | n                       | %    | N                | %    |         |
| Internare SATI                             | 5                       | 6,17 | 10               | 66,7 | <0,0001 |
| Dispnee mMRC IV                            | 12                      | 14,8 | 10               | 66,7 | <0,0001 |
| Confuzie/obnubilare                        | 4                       | 4,9  | 14               | 93,3 | <0,0001 |
| Raluri subcrepitante                       | 11                      | 13,6 | 7                | 46,7 | 0,007   |
| Oligurie                                   | 2                       | 2,5  | 8                | 53,3 | <0,0001 |
| Frecvența respirației > 30 respirații/min. | 0                       | 0    | 4                | 26,7 | <0,0001 |
| Tahicardie > 125/min                       | 3                       | 3,7  | 3                | 20   | 0,04    |
| Tensiunea arterială < 90/60 mm Hg          | 12                      | 14,8 | 6                | 40   | 0,03    |
| SaO <sub>2</sub> < 92%                     | 23                      | 28,4 | 12               | 80   | <0,0001 |
| Ventilație mecanică                        | 2                       | 2,5  | 13               | 86,7 | <0,0001 |
| Leucocitoză > 25*10 <sup>9</sup> /l        | 1                       | 1,2  | 4                | 26,7 | 0,002   |
| Ureea > 2 norme                            | 3                       | 3,8  | 3                | 20   | 0,04    |
| RNL > 11                                   | 7                       | 8,8  | 7                | 46,7 | 0,001   |
| LDH > 450 U/L                              | 43*                     | 62,3 | 11 <sup>#</sup>  | 91,7 | 0,004   |

\* - N=69; # - N=12;

Dereglările de conștiință precum confuzie/obnubilare, oliguria și manifestările sindromului bronșic (raluri subcrepitante) 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\*10<sup>9</sup>/l, raportul neutrofile/limfocite, dar și valori ridicate ale ureei și LDH.

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.

**Tabel 0.23 Caracteristicile managementului și rata complicațiilor în cazurile de pneumonii la subiecții imunocompromiși decedați versus supraviețuitori**

|                                      | Supraviețuitori<br>N=81 |      | Decedați<br>N=15 |      | p       |
|--------------------------------------|-------------------------|------|------------------|------|---------|
|                                      | n                       | %    | N                | %    |         |
| Scorul SMRT-CO $\geq 2$ puncte       | 32                      | 39,5 | 15               | 100  | <0,0001 |
| Antibioticoterapie până la internare | 26                      | 32,1 | 11               | 73,3 | 0,003   |
| Cașexie                              | 13                      | 16   | 8                | 53,3 | 0,001   |
| Infecție HIV                         | 31                      | 38,3 | 13               | 86,7 | 0,001   |
| Sepsis                               | 3                       | 3,7  | 8                | 53,3 | <0,0001 |
| Șoc toxico-infecțios                 | 0                       | 0    | 6                | 40   | <0,0001 |
| SDRA                                 | 5                       | 6,71 | 15               | 100  | <0,0001 |
| CID                                  | 0                       | 0    | 2                | 13,3 | 0,001   |
| Coma                                 | 2                       | 2,5  | 10               | 66,7 | <0,0001 |
|                                      |                         |      |                  |      |         |

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 4.24).

**Tabel 0.24 Factori de risc pentru survenirea decesului în pneumoniile la imunocompromiși**

|                                 | 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    |

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  $\geq 48$  ore, dar și SDRA. Astfel, prezența fiecărui dintre acești factori sporește șansele de survenire a decesului în cohorta PI.



### *Predictorii necesității aplicării ventilației mecanice invazive*

În baza criteriului de aplicare a ventilației mecanice invazive, cohorta PI a fost divizată în două grupuri: ventilați (V) – 15 subiecți și neventilați (nonV) – 81 subiecți. Caracteristicile clinice care au diferențiat cele două grupuri au fost: stările confuzionale, oliguria, manifestările clinice de insuficiență respiratorie (dispnee mMRC IV, frecvența respiratorie >30 respirații/min), tahicardia (FCC >125/min), hipotensiunea (TA < 90/60 mmHg), care au fost mai frecvente la pacienții ventilați. În același grup, mai des au fost remarcate ralurile subcrepitante.

**Tabel 0.25 Caracteristici clinico-paraclinice distinctive ale subiecților PI ventilați versus neventilați**

|                                      | Ventilați<br>N=15 |      | Neventilați<br>N=81 |      | P      |
|--------------------------------------|-------------------|------|---------------------|------|--------|
|                                      | n                 | %    | n                   | %    |        |
| Stări confuzionale                   | 13                | 86,7 | 5                   | 6,2  | <0,001 |
| Dispnee mMRC IV                      | 9                 | 60   | 13                  | 16   | <0,001 |
| Oligurie                             | 6                 | 40   | 4                   | 4,9  | 0,01   |
| Frecvența respiratorie >30 resp./min | 10                | 66,7 | 17                  | 21   | <0,001 |
| Tahicardie >125/min                  | 3                 | 20   | 3                   | 3,7  | 0,01   |
| TA < 90/60 mmHg                      | 6                 | 40   | 12                  | 14,8 | 0,02   |
| SaO <sub>2</sub> < 92%               | 14                | 93,3 | 28                  | 34,6 | <0,001 |
| Raluri subcrepitante                 | 6                 | 40   | 12                  | 14,8 | 0,02   |
| RNL > 11                             | 6                 | 40   | 10                  | 12,3 | 0,008  |
| Ureea > 2 norme                      | 3                 | 20   | 3                   | 3,7  | 0,04   |
| Sindrom interstițial                 | 3*                | 60   | 33**                | 100  | <0,001 |
| Sindrom de consolidare pulmonară     | 4*                | 80   | 19**                | 59,4 | <0,001 |
| Afectare bilaterală                  | 15                | 100  | 65                  | 80,2 | <0,001 |

\*CT toracic N=5; \*\*-N=33

La fel, pot fi enumerate unele diferențe ale parametrilor de laborator. Astfel, creșterea semnificativ mai frecventă a valorilor ureei și RNL a fost în grupul subiecților ce au necesitat aplicarea ventilației mecanice invazive (Tabel 0.25). Sindroamele radiologice care au diferențiat cele două grupuri au fost sindromul interstițial și sindromul de condensare pulmonară, cu extindere radiologică bilaterală, remarcate mai des în grupul subiecților ventilați (Tabel 0.25).

Majoritatea complicațiilor descrise în lotul PI au fost semnificativ mai frecvente în grupul pacienților care au necesitat ventilație mecanică, fapt ce explică rata înaltă de deces în acest grup (13/15, 86,7%) comparativ cu numărul cazurilor de deces în grupul subiecților neventilați (2/81, 2,5%). În același grup, a fost remarcat un număr mai mare a pacienților cașectici. Subiecții ventilați au primit mai frecvent antibioterapie anterior internării în staționarul de nivel terțiar (Tabel 0.26).

**Tabel 0.26 Caracteristicile managementului și rata complicațiilor a cazurilor PI ventilate versus neventilate**

|                                      | Ventilați<br>N=15 |      | Neventilați<br>N=81 |      | p       |
|--------------------------------------|-------------------|------|---------------------|------|---------|
|                                      | n                 | %    | N                   | %    |         |
| Antibioticoterapie până la internare | 10                | 66,7 | 27                  | 33,3 | 0,01    |
| Cașexie                              | 7                 | 46,7 | 14                  | 17,3 | 0,001   |
| Sepsis                               | 6                 | 40   | 5                   | 6,2  | <0,0001 |
| SDRA                                 | 15                | 100  | 5                   | 6,17 | <0,0001 |
| CID                                  | 2                 | 13,3 | 0                   | 0    | 0,001   |
| Coma                                 | 11                | 73,3 | 1                   | 1,2  | <0,0001 |
| Deces                                | 13                | 86,7 | 2                   | 2,5  | <0,0001 |

Caracteristicile clinice, imagistice și de laborator, care au diferențiat grupul subiecților cu ventilație mecanică invazivă și a subiecților fără ventilație mecanică, au fost introduse într-un model logistic. Modelul generat a inclus 5 variabile (2 clinice și 3 complicații - Tabel 0.27).

**Tabel 0.27 Predictorii aplicării VMI la pacienții imunocompromiși cu pneumonii**

|                                      | Coeficient | p     | OR   | 95%CI     |
|--------------------------------------|------------|-------|------|-----------|
| Frecvența respiratorie >30 resp./min | 1,92       | 0,002 | 6,82 | 1,96-23,6 |
| Oligurie                             | 2,37       | 0,01  | 10,8 | 1,6-70,9  |
| SDRA                                 | 4,16       | 0,003 | 64,6 | 4,1-1011  |
| Coma                                 | 5,3        | 0,003 | 20,7 | 5,88-73,4 |
| Deces                                | 5,2        | 0,001 | 18,5 | 8,2-41,6  |

AUC a modelului obținut a fost 0,97 (95%CI 0,92-0,99). Determinanta cea mai puternică a constituit-o SDRA. Prezența acestei complicații a sporit de 64 ori șansa de aplicare a VMI la subiecții din cohorta PI. Printre alți factori cu rol predictiv au fost: tahipneea, oliguria, coma și decesul.

#### 4.3 Concluzii la capitolul 4

1. Scorul SMRT-CO a demonstrat cea mai bună performanță în evaluarea necesității ventilației mecanice invazive la pacienții imunocompromiși cu pneumonii, precum și în estimarea riscului de deces în această categorie de pacienți. În schimb, aplicarea scorurilor CRB65, CURB65, PSI, CAP-PIRO, SOAR, ADROP, IDSA/ATS a fost asociată cu o subestimare a acestui risc.
2. Utilizarea scorurilor validate pentru evaluarea pneumoniilor comunitare la pacienții imunocompetenți prezintă limitări semnificative în contextul imunosupresiei. Pe lângă complexitatea calculării, aceste scoruri pot subestima severitatea pneumoniei la pacienții

- tineri fără comorbidități și, dimpotrivă, o pot supraestima la vârstnici, neintegrând în evaluare factori esențiali precum statutul imunologic, comorbiditățile și condițiile sociale.
3. Riscul de deces la pacienții imunocompromiși cu pneumonii este considerabil mai mare în prezența unor factori precum dispneea severă (mMRC IV), starea confuzională, oliguria, infecția HIV, leucocitoza  $> 25 \cdot 10^9/l$  și necesitatea ventilației mecanice invazive. Letalitatea intraspitalicească crește semnificativ în cazul apariției complicațiilor, precum SDRA și coma.
  4. Factorii determinanți ai necesității ventilației mecanice invazive la persoanele imunocompromise cu pneumonii includ tahipneea, oliguria, sindromul de detresă respiratorie a adultului și coma.

## 5. SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Cercetarea prezentată a evaluat particularitățile etiologice, imagistice și evolutive la pacienții cu imunosupresie spitalizați în instituție de nivel terțiar.

Pneumoniile constituie unul dintre cele mai frecvente tipuri de infecții la persoanele imunocompromise [3, 13]. Diagnosticul pneumoniilor la imunocompromiși este o provocare determinată de creșterea numărului de persoane imunocompromise, sporirea duratei de supraviețuire, frecvența înaltă a bolilor pulmonare și a comorbidităților la acești pacienți, introducerea de noi tratamente cu efect imunosupresor și progrese realizate în materie de transplant. Toate aceste condiții induc compromiterea imunității celulare și/sau umorale și contribuie la creșterea numărului de persoane cu imunitatea compromisă, implicit și la sporirea incidenței infecțiilor oportuniste [1, 10, 153, 219]. Cauzele care realizează imunosupresia severă sunt multiple. Printre cele analizate în lotul de studiu sunt: infecția HIV, corticoterapie sistemică, pacienți cu neoplazii și cu sau fără chimioterapie și/sau radioterapie, pacienți cu transplant de organe și tratament imunosupresiv.

Deși este cunoscut faptul că pneumonia este o complicație frecventă la subiecții imunocompromiși, există însă puține date care ar reflecta incidența reală a infecțiilor pulmonare la acești pacienți. Conform datelor prezentate de Di Pasquale et al., în baza unui studiu realizat la nivel mondial (2018), 18% din 3502 pacienți spitalizați cu pneumonii au fost cu statut imun compromis, cele mai frecvente cauze fiind: corticoterapie de lungă durată (45%), malignități hematologice (25%) și chimioterapie (22%) [10]. Un alt studiu efectuat în Spania, demonstrează o rată mai înaltă (30%) a bolnavilor imunocompromiși, dintr-o cohortă de 320 cazuri de pneumonii, incluzând: procese neoplazice (97 cazuri), corticoterapie sistemică și alte tratamente imunosupresive (44 cazuri), transplant de organe sau celule stem (5 cazuri) [220]. În studiul nostru au fost analizate 96 cazuri de pneumonii la pacienți imunocompromiși, cauzele de imunosupresie fiind: infecția HIV (45,8%), chimioterapie și/sau radioterapie antitumorală (15,6%), corticoterapie sistemică (18,7%), alte tratamente cu efect mielosupresiv (antireumatice, antivirale, citostatice, biologice, etc) – 9%, într-o proporție mai mică au fost pacienții posttransplant și cei cu neoplazii avansate. Acest fapt poate fi explicat și prin particularitățile sistemului medical din RM: de exemplu transplantării, de regulă, cad sub observația specialiștilor care au realizat transplantul și de echipa responsabilă de monitorizarea acestor pacienți. Progresele terapeutice pentru conduita multor boli cronice includ utilizarea pe scară largă a medicamentelor cu efect imunosupresiv [221], mai frecvent fiind administrați corticosteroizii sistemici [10]. Creșterea numărului persoanelor care trăiesc cu infecția HIV și a utilizării corticoterapiei de lungă durată, determină sporirea cazurilor de infecții pulmonare pe fondal de imunosupresie, fapt demonstrat și în studiul nostru.

Comparând caracteristicile pneumoniilor la imunocompromiși cu alte studii, se descriu serii de pacienți cu aspecte mai mult sau mai puțin similare [3, 10, 13, 96, 220]. În mai multe cercetări au prevalat persoanele vârstnice cu multiple comorbidități, cu predominarea genului masculin [10, 13, 179, 220]. În unele serii de cazuri cu o frecvență mai mare a fost genul feminin, cu vârsta  $\leq 65$  ani [13, 29]. În cohorta noastră vârsta medie a fost de  $53,2 \pm 14$  ani (valoare cuprinsă între 25 și 82 ani), dintre care 62,5% femei și 37,5% bărbați, cu o frecvență înaltă a bolilor concomitente. La 31,3% pacienți imunodeprimați (33/96) a fost prezentă cel puțin o comorbiditate, iar la 68,8% (66/96) dintre ei – două sau mai multe comorbidități, o caracteristică comună remarcată într-un studiu din Italia [179]. Cele mai frecvente patologii concomitente, înregistrate în lotul subiecților imunocompromiși din studiul nostru, au fost bolile cardiovasculare 25,3%, neoplasmale 24%, diabetul zaharat 15,8%. Statutul de fumător activ a fost înregistrat în 16,7% cazuri, cașexia și obezitatea constituind fiecare câte 21,9%. Toți acești factori sunt recunoscuți ca și factori de risc pentru evoluția severă a pneumoniilor la gazdele imunocompromise, într-un șir de publicații [10, 13, 96, 179].

În mai multe studii a fost argumentat rolul adresării tardive și inițierii întârziate a tratamentului, pentru evoluția nefavorabilă a pneumoniei. Media duratei simptomelor până la spitalizare în seria de cazuri din China [13] a fost de  $4,9 \pm 6$  zile, rezultate similare au fost raportate într-un studiu din Spania [153], iar în cercetarea prezentă media a fost mult mai mare ( $16,8 \pm 1,6$  zile), fapt care explică numărul mare al cazurilor de diagnostic tardiv cu evoluție severă și rata înaltă a mortalității.

Simptomele caracteristice pneumoniei pot fi modeste la imunocompromiși sau eclipsate de boli concomitente și starea de imunosupresie [1]. Tabloul clinic din studiile amintite a fost similar cu cel prezentat de subiecții din studiul nostru, predominând tusea mai frecvent seacă, dispneea și subfebrilitatea. Manifestările clinice, care au diferențiat cohorta subiecților imunocompromiși de cei imunocompetenți, au fost: dispneea, tusea seacă, hemoptizia, hipotensiunea și hipoxemia, simptome debutate insidios. Expresia clinică tipică pneumoniei care a inclus junghiul toracic, tusea productivă, semnele catarale și ralurile crepitante – au fost mai frecvente în cohorta subiecților fără imunosupresie [222], date similare au fost remarcate și în lotul nostru care a inclus pneumonii comunitare la imunocompetenți. Este remarcabilă persistența dispneei în toate cazurile analizate de pneumonii la persoanele cu statut imun deprimat, frecvența înaltă a acestui simptom fiind remarcată și de Ramirez et al [166].

Modificările hematologice observate în lotul nostru de studiu (limfopenia, leucopenia, trombocitopenia, VSH majorat), au fost înregistrate și în alte seriile de cazuri [8, 29, 54, 179]. Sindromul anemic s-a înregistrat în 56% din cazuri, nefiind raportată în alte studii. Explicația ar fi diagnosticarea tardivă a pneumoniei și a stării de imunosupresie, dar și o eventuală rata mai mare

de preexistență a sindromului anemic în cohorta studiată. Numărul leucocitelor serice și nivelul PCR rămân biomarkerii cei mai la îndemână pentru evaluarea sindromului inflamator și a severității pneumoniei la imunocompromiși, iar nivelul sporit al PCR și RNL corelează pozitiv și cu severitatea pneumoniei la gazdele imunocompromise [223]. Astfel, în studiul nostru, PCR majorată a fost identificată în 62% (58/96) cazuri, iar procalcitonina a fost majorată într-un număr mic de cazuri (4/96, 4,3%), date similare fiind raportate și în alte cercetări [7, 188, 224]. Concentrația plasmatică a PCT este influențată de funcția renală, terapia de substituție renală și neutropenie, fapt ce explică valorile normale ale PCT la pacienții imunocompromiși cu pneumonii. Are o sensibilitate (77%) și specificitate (79%) bună pentru infecțiile bacteriene [2, [7, 188, 224].

Radiografia toracică este o investigație obligatorie pentru diagnosticul de pneumonie, dar care are o sensibilitate și specificitate joasă pentru expresia imagistică a pneumoniei la imunocompromiși [12, 215]. Deseori, la pacienții care prezintă simptome respiratorii pe fondal de statut imun deprimat, radiografia nu este suficientă pentru a exclude diagnosticul de pneumonie. Într-un studiu retrospectiv efectuat de Logan et al., radiologic s-a confirmat pneumonia doar la o treime din cazurile analizate de infecții pulmonare la imunocompromiși [225]. Weber C. et al. au raportat o sensibilitate de 46% a radiografiei toracice efectuate la pacienții imunodeprimați după transplant de celule stem [226], iar Schueller G. a demonstrat o rată mai mare a sensibilității (57%) examenului radiologic în cazurile de pneumonii la imunocompromiși [227]. Leziunile imagistice corelate cu tabloul clinic deseori sunt elementul decisiv în deciderea diagnosticului atât de etiologie infecțioasă, cât și neinfecțioasă, în special, în circumstanțele în care confirmarea microbiologică sau morfologică a ipotezei diagnostice eșuează sau nu este posibil de realizat. În asemenea cazuri complementarea examenului radiografic cu examinarea prin HRCT este indispensabilă [4, 12, 228]. Quint et al. [222] susține că tomografia computerizată a toracelui este cu aproximativ 20% mai sensibilă decât radiografiile toracice la confirmarea leziunilor pulmonare, și, de asemenea, definește dacă modificările radiologice apărute recent reprezintă consolidare, opacități tip sticlă mată sau noduli pulmonari centrilobulari tip ”copac înmugurit”. Date similare sunt raportate și de Ekinçi A. et al. [229], demonstrând superioritatea tomografiei computerizate în privința detectării semnelor sindromului interstițial la pacienții imunocompromiși cu infecții pulmonare, în special în pneumoniile radiologic negative.

Caracteristicile radiologice a pneumoniei în cazurile analizate au fost dominate de extinderea bilaterală, multilobară a leziunilor pulmonare la persoanele imunocompromise. Modificările imagistice au fost variate, în majoritatea cazurilor fiind identificate opacități interstițiale difuze (79%), consolidări pulmonare (66,7%) și opacități de tip mixt (62%). O pondere înaltă au avut-o nodulii pulmonari (29%), cavitățile pulmonare (23,7%) și colecții pleurale lichidiene (14,6%). În majoritatea cazurilor (66,7%) au fost evidențiate opacități de tip mixt,

preponderent opacități de tip alveolar asociate cu leziuni interstițiale. Pattern-uri radiologice similare au fost descrise în mai multe cercetări [29, 96, 179]. Analiza comparativă a pattern-urilor imagistice identificate radiologic și tomografic la 38 de subiecți a pus în evidență diferențe semnificative. Astfel, semnele radiologice ale pattern-ului interstițial au fost identificate în majoritatea cazurilor prin CT pulmonară. Expresia imagistică în 94% (36/38) a inclus opacități tip sticlă mată, 55,2% (21/38) – noduli pulmonari multipli, iar în 44,5% (17/38) – opacități reticulare. Leziunile pulmonare de tip mixt (interstițiale și alveolare) au fost observate în 78% (30/38) cazuri. Cavitățile pulmonare au fost decelate tomografic într-o rată mai mică (23,7%, 9/38), iar radiologic - doar în 13,2% (5/38) cazuri. Cel mai probabil că varietatea mare a tipului modificărilor radiologice și extinderea acestora sunt influențate de structura loturilor analizate precum și de momentul efectuării examenului radiologic în raport cu debutul bolii, dar și de cauzele multiple ale pneumoniilor la imunocompromiși [7, 8].

Un rol semnificativ în evoluția și prognosticul pneumoniei la gazdele imunodeprimare îi revine etiologiei acestei patologii. Spectrul germenilor cauzali este mult mai variat la imunocompromiși în comparație cu persoanele imunocompetente: bacterii, viruși, fungi și paraziți [8, 31, 32]. Confirmarea etiologiei infecțiilor pulmonare la acești pacienți deseori este dificilă. În pofida progreselor realizate în domeniul microbiologiei, confirmarea etiologică a pneumoniilor la pacienții cu statut HIV pozitiv se reușește în aproximativ 50% din cazuri. Rezultatele examenului microbiologic, deseori depinde de tipul și gradul imunosupresiei, lipsa tusei productive și antibioterapia administrată anterior prelevării probelor de spută. Pe lângă bacteriile patogene care pot cauza pneumonii la persoanele imunocompromise, agenți cauzali pot deveni și germenii oportuniști (condiționat patogeni), microorganisme slab virulente, incapabile să învingă mecanismele protectoare normale [8, 32, 230].

În studiul nostru etiologia pneumoniilor la subiecții imunocompromiși a fost confirmată într-o rată mare de cazuri (83,3%) cazuri, rezultate similare au fost înregistrate în unele cercetări din China (83%) [13, 21], comparativ cu datele raportate în studiile din Spania – 36% [10, 153] sau Franța - 50% [8]. Examenul microbiologic a fost efectuat pe prelevate de spută (77%, 75/96), aspirat bronșic/LBA (41%, 40/96) 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).

Spectrul bacterian este similar la HIV infectați și la pacienții imunocompromiși neinfecțați [38, 68]. Cei mai frecvenți germeni bacterieni care cauzează pneumonii la pacienții cu imunitate compromisă sunt: *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* și *Haemophilus* spp.[8, 10, 12, 231]. În lotul nostru culturi de bacterii au fost decelate în 82% (48/61) cazuri (dintre care în 28 cazuri erau în asociere cu specii de *Candida*), într-o pondere mai mare au fost germeni bacterieni:

*E.coli* - 21,7%, *S. aureus* și *K.pneumoniae* – în câte 11,7%, *S.haemoliticus* – 8,3% și *Ps.aeruginosa* – 6,7% dintre cazuri. *S.pneumoniae* a fost decelat în 3 culturi de spută, iar antigenul pneumococic determinat prin test rapid în 2 cazuri. O rată mai mică au avut pneumoniile cauzate de *H.influenzae* și *M.catarrhalis* (3,3%).

Este recunoscut faptul că imunocompromiterea este factor de risc pentru antibioretistență [106, 232, 233]. Astfel, în cohorta pneumoniilor la imunocompromiși fenomenul rezistenței bacteriene a fost identificat în 35% (23/65) specimene de spută sau aspirat bronșic, din cele 71 de culturi bacteriene pozitive. Marea majoritate a tulpinilor rezistente (85,3%, 20/23) au manifestat rezistență la mai mult de 2 preparate, și doar 2 (1 cultură de *Ps.aeruginosa* și 1 cultură de *Str.haemoliticus*) au fost rezistente la câte un preparat antibacterian. 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). Ponderea înaltă a germenilor rezistenți la imunocompromiși poate fi explicată prin cure repetate de antibioticoterapie anterior internării, spitalizări repetate, infecții recurente, colonizare bacteriană cronică a arborelui bronșic, de rând cu dereglarea mecanismelor de apărare și epurare a arborelui bronșic, favorizarea micro- și macroaspirației, aplicarea ventilației mecanice invazive [10, 165]. VMI este un factor de risc unanim recunoscut pentru asocierea infecției nosocomiale [234, 235], în cohorta pacienților imunocompromiși fiind aplicată în 16% cazuri. Di Pasquale și colegii au raportat o rată mai mică (9%) de pneumonii cauzate de bacterii multidrogrezistente, înregistrând aceeași factori de risc [10].

Deși infecțiile bacteriene sunt de 2 ori mai frecvente decât cele fungice, micozele pulmonare au o incidență și mortalitate sporită în toate grupurile de imunocompromiși. Cele mai frecvente infecții fungice la acești pacienți sunt cauzate de *Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, *Mucormycosis species* [8, 45, 71]. Fungii sunt agenți cauzali majori ai infecțiilor oportuniste la pacienții imunocompromiși, prin diseminare progresând până la infecții sistemice (pneumocistoză, criptococoză, histoplasmoză, etc.) [3, 71, 236]. Aspergiloza pulmonară invazivă este cea mai frecventă infecție fungică la pacienții cu neutropenie prelungită, cu neoplazii hematologice și cei cu corticoterapie sistemică îndelungată, *Aspergillus fumigatus* fiind cel mai des cultivat, deși *A.flavus*, *A.niger* și *A.terreus* rezistent la amfotericină B sunt, de asemenea, agenți patogeni importanți. Factori de risc pentru pneumonia cauzată de *A.fumigatus* sunt atât durata (> 1 săptămână), cât și severitatea (<100 celule/ $\mu$ L) neutropeniei [107, 237]. În studiul nostru, ponderea cea mai mare din spectrul germenilor fungici s-a constatat pentru *Candida spp.* 41% (95CI:32,3-51,0) rareori fiind informativă pentru etiologia



pneumoniilor, având în vedere că pacienții imunocompromiși prezintă colonizări cronice cu *Candida*. Printre cei mai frecvenți agenți patogeni fungici au fost: *Pneumocystis jirovecii* 18,7% (95CI:7,3-29,2), *Cryptococcus neoformans* și *Aspergillus spp.* în câte 6,3% (95CI:2,1-11,5). Infecțiile prin *Aspergillus spp.* au fost înregistrate la pacienții cu corticoterapie sistemică de lungă durată după suportarea COVID-19. În lotul de studiu nu au fost înregistrate cazuri de infecții fungice invazive.

Pneumoniile virale au o evoluție severă, cu o rată înaltă a mortalității, fiind mai frecvent decelate la persoanele cu leucemii și limfoame, asociate mai des cu imunosupresia celulară, mai rar cu neutropenia. Pot fi cauzate de virusul gripal tip A și B, paragripal, virusul sincițial respirator, rinovirus. La neutropenici mai importante sunt virusurile din familia *Herpesviridae* (*Herpes simplex virus*, *Varicella-Zoster virus*, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus) [8, 10, 238]. În contextul pandemiei COVID-19, etiologia virală a pneumoniilor în grupul studiat a fost confirmată în 28 cazuri, dintre care virusul SARS-CoV-2 a fost identificat în 27% (26/53, 95CI:17,7-35,4) prin testul PCR și teste rapide COVID-19 antigen, iar în 2 cazuri a fost decelat CMVh prin examen histologic. Alte infecții cu o incidență mai înaltă sunt determinate de: *Nocardia spp.*, micobacterii netuberculoase (NTM) [3, 10]. În lotul nostru au fost confirmate 2 cazuri de micobacterioze atipice cauzate de *M.kansasii*.

Flora mixtă este un alt aspect important al etiologiei pneumoniilor la imunocompromiși. Este remarcabilă ponderea mare a etiologiei mixte în cazurile analizate, cele mai frecvente combinații fiind între germenii bacterieni și fungici. Printre pacienții care au necesitat ventilație mecanică mai frecvent au fost izolați germenii *P.jirovecii* (33,3%, 5/15), *C.neoformans* (20%, 3/15) și SARS-CoV2 (26,6%, 4/15). Asocierea germenilor patogeni cu o frecvență similară (56%) a fost raportată de Wu et al. [13] și de Li et al. [29], într-o rată mai mare fiind înregistrată combinația dintre infecțiile fungice și virale.

Mortalitatea în lotul studiat a constituit 15,6%, o rată mai mică comparativ cu datele prezentate de Sanders și coautorii – 20% [239]. Carraba et al., în cadrul unui studiu prospectiv pe 1066 cazuri cu pneumonii, dintre care 219 la persoanele imunocompromise, a raportat o letalitate de 24% [179]. Una din cele mai mari rate de deces a pneumoniilor la acest grup de pacienți a fost de 41%, prezentată de Azoulay și colegii [8]. Rata înaltă a mortalității la persoanele cu statut imunodeprimat ar putea fi explicată prin diagnosticarea întârziată a infecțiilor pulmonare, determinată de diversitatea cauzelor imunocompromiterii, spectrul larg de complicații infecțioase cu manifestări atipice clinice și paraclinice, tipul și gradul imunosupresiei, ponderea scăzută a confirmării etiologice la acești pacienți.

În condițiile creșterii numărului de persoane imunocompromise, susceptibile de a dezvolta infecții pulmonare severe, se impune necesitatea evidențierii și focusării asupra cazurilor cu

potențial înalt de evoluție progresivă și deces. În acest context studiul nostru evidențiază mai mulți factori de risc pentru decurgerea nefavorabilă a pneumoniilor la imunocompromiși. În majoritatea studiilor dedicate pneumoniilor, drept criterii de definire a evoluției nefaste sunt situațiile clinice majore, survenirea decesului și aplicarea ventilației mecanice [240]. Factorii de risc identificați în lotul de studiu au inclus variabile clinice, imagistice și de laborator. 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 severă (leucocite  $> 25 \times 10^9/l$ ), SDRA și VMI. Dezvoltarea insuficienței respiratorii acute, de rând cu necesitatea aplicării ventilației invazive, au fost printre cei mai frecvenți factori raportați în mai multe studii [29, 164]. Wu X. et al. au raportat și alți factori de risc cu rol predictiv, cum ar fi: vârsta  $\geq 65$  ani, scorul SOFA, valoarea limfocitelor  $< 0.8 \times 10^9/L$ , nivelul D-dimerilor,  $FiO_2 > 0.7$ , și nivelul lactatului seric [13]. În lotul de studiu, variabilele și complicațiile cu rol prognostic pentru necesitatea aplicării ventilației mecanice invazive au fost: tahipneea, oliguria, SDRA, coma și decesul.

Scorurile de severitate implementate în practica clinică sunt instrumente utile pentru a prognoza evoluția pneumoniilor comunitare la persoanele imunocompetente (CURB65, CRB65, PSI, IDSA/ATS, SCAP, SMART-COP, SMRT-CO, SOAR, CAP-PIRO și ADROP). Deși se cunoaște că rata letalității din infecțiile pulmonare la gazdele imunocompromise este înaltă, 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. Unii autori menționează că nici unul din aceste scoruri nu este aplicabil pentru persoanele cu imunosupresie [241]. Pentru instrumentele de prognostic, nomogramele sunt utilizate pe scară largă pentru a prezice probabilitatea decesului și necesității aplicării ventilației mecanice invazive folosind variabile individuale la pacienții imunocompromiși, în special în oncologie [242].

Rezultatele cercetării noastre pun în evidență limitările scorurilor clasice de evaluare a pacienților cu PC în cazul aplicării la pacienții imunocompromiși cu pneumonii. Aplicabilitatea redusă a scorurilor a fost raportată și de unii autori. Astfel, Gonzalez și coautorii au raportat o sensibilitate de 45% și o specificitate de 81% pentru scorul CURB-65 în a prognoza mortalitatea la 28 zile, iar scorul PSI a avut o sensibilitate de 82% și o specificitate de 34%. Scorul CURB-65 și PSI prezintă o acuratețe de discriminare slabă între cazurile de pneumonie cu evoluție fatală și cele fără deces (AUC, 0,664 și 0,658; 95% IC 0,57-0,75 pentru fiecare) [243].

În cazul evaluării riscului de deces în lotul nostru, 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%. Carrabba et al. a raportat o predicție pentru mortalitate mai slabă pentru scorul C(U)RB-65 și scorul PSI la subiecții cu

diferite tipuri de imunosupresie (AUC între 0,55 și 0,64) în comparație cu pneumonia la pacienții fără imunosupresie [179].

În cadrul unui studiu din Spania pe un lot de 161 de persoane HIV infectate cu pneumonii bacteriene [176], a fost evaluat scorul PSI (*Pneumonia severity index*) și a fost demonstrată o acuratețe bună a riscul de letalitate la pacienții cu pneumonii PSI clasele IV și V (clase corespunzătoare pneumoniilor severe în studiile originale de validare), RR 15,2 (95% CI 3,2-71,7);  $p = 0,001$ . În studiul nostru 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%.

Scorului CAP-PIRO a fost inspirat de scorul PIRO [244] utilizat pentru evaluarea pacienților cu sepsis, autorii urmărind elaborarea și implementarea în practică unui instrument aplicabil pneumoniilor cu evoluție severă. Studiul original de validare a CAP-PIRO a prezentat o corelație excelentă dintre clasele scorului și rata de deces [245]. Evaluarea scorului CAP-PIRO în prezicerea decesului la imunocompromiși în lotul nostru a demonstrat o putere discriminatorie bună ( $AUC_{CAP-PIRO} = 0,87$ ). Valorile optime ale sensibilității și specificității au revenit clasei cu risc scăzut de pneumonii severe. Acest scor a demonstrat o inferioritate a puterii discriminatorii față de celelalte scoruri analizate. Diferențe statistice semnificative au fost înregistrate pentru  $AUC_{CAP-PIRO}$  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 persoanele imunocompromise.

Puterea discriminatorie a scorului SMRT-CO în prognosticarea riscului de deces a fost foarte bună ( $AUC_{SMRT-CO} = 0,91$ ). 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 excelentă (0,92), dar valoarea prag a corespuns clasei 3 de severitate medie. Ridicarea valorii prag la clasa 5 reduce semnificativ sensibilitatea – 60%.

Sumarizând datele obținute în cercetarea noastră, putem conchide despre superioritatea scorurilor SMRT-CO. Performanța mai bună a acestui scor ar putea fi explicată prin prezența ca și criteriu de severitate a extinderii radiologice a infiltratelor pulmonare. În cadrul studiului prezentat s-a demonstrat că extinderea bilaterală a leziunilor pulmonare este unul dintre factorii de

risc pentru evoluția nefavorabilă a pneumoniilor la imunocompromiși. În același context, a fost observată o performanță mai mare a scorurilor care evaluează extinderea pulmonară (IDSA/ATS, CAP-PIRO, SCAP, SMRT-COP) comparativ cu scorurile clasice (PSI, CURB-65, CRB-65), care nu include acest criteriu. Un loc aparte în cadrul scorului SMRT-CO îi revine evaluării hipoxemiei și hipotensiunii (TAs < 90 mmHg), prezența fiecăreia dintre acestea însumând un punctaj dublu comparativ cu alte criterii evaluate. Atât hipoxemia cât și hipotensiunea sunt recunoscute în literatură drept factori de evoluție severă a pneumoniilor la imunocompromiși [29].

Pentru un instrument de prognostic eficient este necesară o sensibilitate înaltă și o putere prognostică negativă înaltă. Dar scorurile prognostice, care întrunesc aceste caracteristici, pot subestima o serie de cazuri, ce ar necesita îngrijiri corespunzătoare unei evoluții severe a pneumoniei. O explicație ar fi că scorul respectiv nu evaluează unii indicatori cu potențial impact negativ asupra evoluției pneumoniei, cum ar fi tipul și gradul de imunosupresie, sau criteriile ce definesc pneumoniile severe nu sunt suficient de sensibile în cazul cohorței respective.

### **5.1 Limitele studiului**

Cercetarea prezentată analizează datele unui număr relativ mic de pacienți cu statut imunocompromis, fapt care ar putea influența unele rezultate în prezentul studiu, luând în considerație și heterogenitatea cauzelor de imunosupresie și varietate mare a agenților cauzali ai pneumoniilor. Trebuie de recunoscut că, rezultatele privind instrumentele de prognostic pentru evaluarea pneumoniilor în lotul subiecților imunocompromiși, ar putea fi influențate de lipsa unor criterii care ar evalua starea de imunocompromitere în cadrul scorurilor analizate. Dar prezenta cercetare nu a avut drept scop validarea acestor instrumente, ci doar evaluarea eficienței aplicării lor într-un grup de subiecți imunodeprimați cu pneumonii.

În contextul pandemiei COVID-19, trebuie menționate și unele limitări ce țin de aspectele bacteriologice ale lucrării. Astfel, în perioada pandemiei a fost restricționată colectarea sputei pentru examen microscopic și bacteriologic. Unele concluzii sunt limitate din cauza nerespectării cerințelor înaintate față de o cercetare microbiologică cum ar fi colectarea probelor de spută anterior inițierii antibioticoterapiei și indisponibilitatea aceluiași tip de specimene colectate la același interval de timp la toți subiecții cercetării. La fel, spectrul germenilor bacterieni izolați a fost restrâns de neefectuarea testelor de identificare a microorganismelor atipice.

O altă limitare a cercetării este legată de evaluarea radiologică pe fondal de tratament a pneumoniilor la imunocompromiși la intervale de timp neproporționale, precum și disponibilitatea limitată privind efectuarea HRCT la acești pacienți.

Deși este un studiu prospectiv, a fost imposibilă evaluarea unor parametri (gazimetrici, acido-bazici, în unele cazuri biochimici) ce nu au fost notificați la colectarea primară a datelor.

## CONCLUZII GENERALE

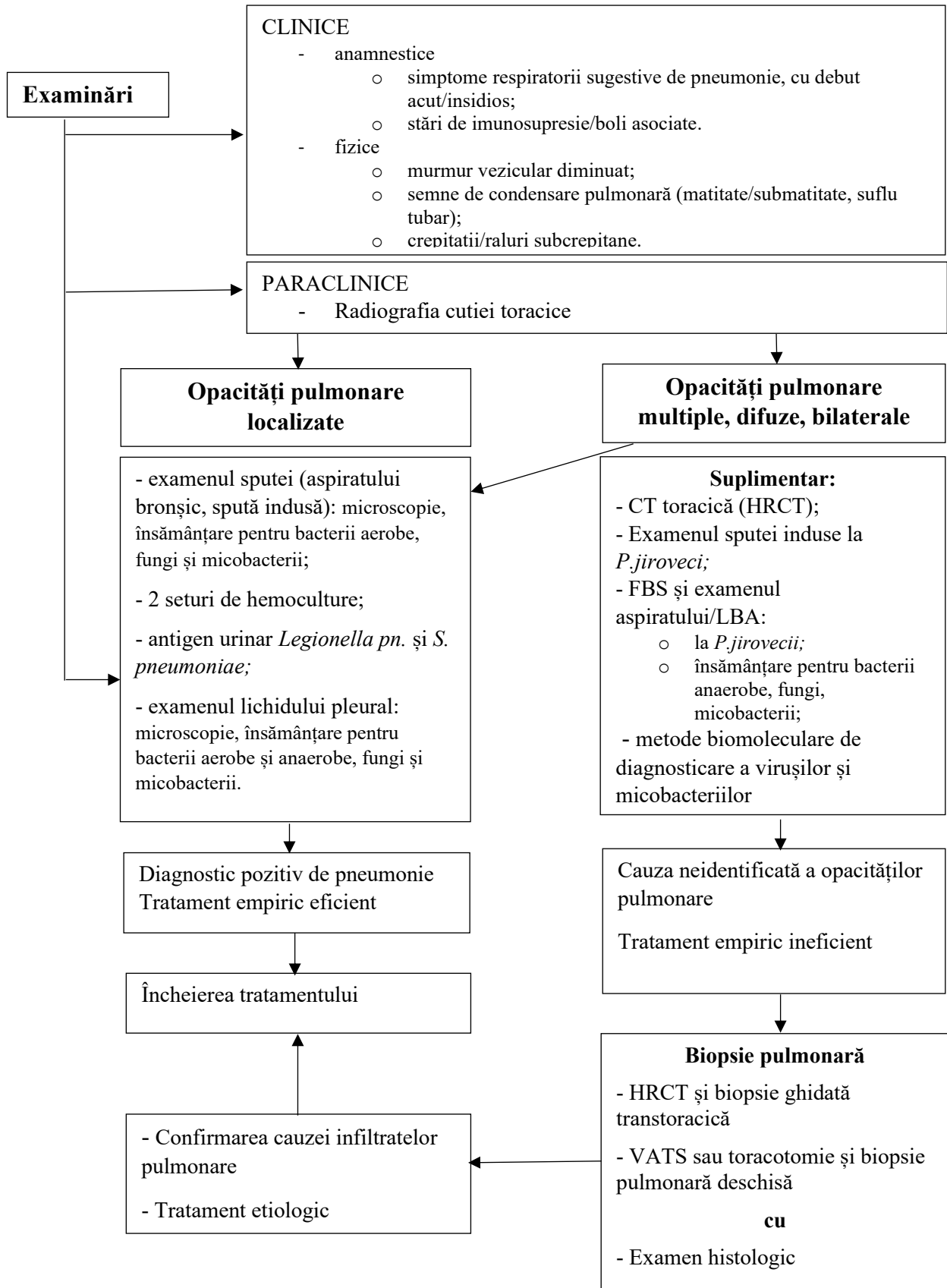
1. Etiologia pneumoniilor la pacienții imunocompromiși este variată. Printre cei mai frecvenți agenți patogeni evidențiați în cadrul studiului se numără germenii bacterieni - *E.coli*, *S.aureus*, *K.pneumoniae*, *Ps.aeruginosa*, *S.pneumoniae* și *S.haemoliticus*, fungii - *P.jirovecii*, *C.neoformans*, 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, abcedarea 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 SMART-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 acurateții 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.

ALGORITM DE DIAGNOSTIC AL PACIENTULUI IMUNOCOMPROMIS CU PNEUMONIE





## REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Cheng GS, Crothers K, Aliberti S, Bergeron A, Boeckh M, Chien JW, et al. Immunocompromised Host Pneumonia: Definitions and Diagnostic Criteria: An Official American Thoracic Society Workshop Report. *Annals of the American Thoracic Society*. 2023; 20(3): 341-353.
2. Baughman RP. The lung in the immunocompromised patient. Infectious complications Part 1. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 1999; 66(2): 95-109.
3. Letourneau AR, Issa NC, Baden LR. Pneumonia in the immunocompromised host. *Curr Opin Pulm Med*. 2014; 20(3): 272-279.
4. **Scutaru E.** Infecțiile pulmonare la imunocompromiși. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2022; 93(2): 223-227.
5. Pilch NA, Bowman LJ, 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): 119-131.
6. Rali P, Veer M, Gupta N, Singh AC, Bhanot N. Opportunistic Pulmonary Infections in Immunocompromised Hosts. *Critical care nursing quarterly*. 2016; 39(2): 161-175.
7. Peck KR, Kim TJ, Lee MA, Lee KS, Han J. Pneumonia in immunocompromised patients: updates in clinical and imaging features. *Precis Future Med*. 2018; 2(3): 95-108.
8. Azoulay E, Russell L, Van de Louw A, Metaxa V, Bauer P, Povoia P, et al. Diagnosis of severe respiratory infections in immunocompromised patients. *Intensive care medicine*. 2020; 46(2) :298-314.
9. Hill AT. Management of Community-Acquired Pneumonia in Immunocompromised Adults: A Consensus Statement Regarding Initial Strategies. *Chest*. 2020; 158(5): 1802-1803.
10. Di Pasquale MF, Sotgiu G, Gramegna A, Radovanovic D, Terraneo S, Reyes LF, Rupp J, et al. Prevalence and Etiology of Community-acquired Pneumonia in Immunocompromised Patients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2019; 68(9): 1482-1493.
11. Benito N, Moreno A, Miro JM, Torres A. Pulmonary infections in HIV-infected patients: an update in the 21st century. *The European respiratory journal*. 2012; 39(3): 730-745.
12. Van de Louw A, Mirouse A, Peyrony O, Lemiale V, Azoulay E. Bacterial Pneumonias in Immunocompromised Patients. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2019; 40(4): 498-507.
13. Wu X, Sun T, Cai Y, Zhai T, Liu Y, Gu S, et al. Clinical characteristics and outcomes of immunocompromised patients with severe community-acquired pneumonia: A single-center retrospective cohort study. *Frontiers in Public Health*. 2023; 11.
14. Ramirez JA, Musher DM, Evans SE, Dela Cruz C, Crothers KA, Hage CA, et al: Treatment of Community-Acquired Pneumonia in Immunocompromised Adults: A Consensus Statement Regarding Initial Strategies. *Chest*. 2020; 158(5): 1896-1911.
15. Botnaru V, Brocovschii V, Cemîrtan S, Țîmbală D: Elemente de imunologie. Chișinău; 2020.
16. World AIDS Day - December 1, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018, 67(47):1305.
17. Harpaz R, Dahl RM, Dooling KL. Prevalence of Immunosuppression Among US Adults, 2013. *Jama*. 2016; 316(23): 2547-2548.
18. Anuarul Statistic al Sistemului de Sănătate. Centrul Național de Management în Sănătate. 2021.

19. Segal LN, Methé BA, Nolan A, Hoshino Y, Rom WN, Dawson R, et al. HIV-1 and bacterial pneumonia in the era of antiretroviral therapy. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2011; 8(3): 282-287.
20. Garcia JB, Lei X, Wierda W, Cortes JE, Dickey BF, Evans SE, et al. Pneumonia during remission induction chemotherapy in patients with acute leukemia. *Annals of the American Thoracic Society*. 2013; 10(5): 432-440.
21. Lee JO, Kim DY, Lim JH, Seo MD, Yi HG, Kim YJ, et al. Risk factors for bacterial pneumonia after cytotoxic chemotherapy in advanced lung cancer patients. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2008; 62(3): 381-384.
22. Chang GC, Wu CL, Pan SH, Yang TY, Chin CS, Yang YC, et al. The diagnosis of pneumonia in renal transplant recipients using invasive and noninvasive procedures. *Chest*. 2004; 125(2): 541-547.
23. Cannas G, Pautas C, Raffoux E, Quesnel B, de Botton S, de Revel T, et al. Infectious complications in adult acute myeloid leukemia: analysis of the Acute Leukemia French Association-9802 prospective multicenter clinical trial. *Leukemia & lymphoma*. 2012; 53(6): 1068-1076.
24. Chaoui D, Legrand O, Roche N, Cornet M, Lefebvre A, Peffault de Latour R, et al. Incidence and prognostic value of respiratory events in acute leukemia. *Leukemia*. 2004; 18(4): 670-675.
25. Yang L, He D, Huang D, Zhang Z, Liang Z. Development and Validation of Nomogram for Hospital Mortality in Immunocompromised Patients with Severe Pneumonia in Intensive Care Units: A Single-Center, Retrospective Cohort Study. *Int J Gen Med*. 2022; 15: 451-463.
26. Ramirez JA, Wiemken TL, Peyrani P, Arnold FW, Kelley R, Mattingly WA, et al. Adults Hospitalized With Pneumonia in the United States: Incidence, Epidemiology, and Mortality. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2017; 65(11): 1806-1812.
27. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weissfeld LA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *Jama*. 1996; 275(2): 134-141.
28. Mansharamani NG, Garland R, Delaney D, Koziel H. Management and outcome patterns for adult *Pneumocystis carinii* pneumonia, 1985 to 1995: comparison of HIV-associated cases to other immunocompromised states. *Chest*. 2000; 118(3): 704-711.
29. Li L, Hsu SH, Gu X, Jiang S, Shang L, et al. Aetiology and prognostic risk factors of mortality in patients with pneumonia receiving glucocorticoids alone or glucocorticoids and other immunosuppressants: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2020; 10(10): e037419.
30. Agustí C, Rañó A, Filella X, González J, Moreno A, Xaubet A, et al. Pulmonary infiltrates in patients receiving long-term glucocorticoid treatment: etiology, prognostic factors, and associated inflammatory response. *Chest*. 2003; 123(2): 488-498.
31. Palange P, Rohde G: ERS handbook of respiratory medicine: European Respiratory Society; 2019.
32. Botnaru V. Pneumoniile. Chişinău; 2010:352.
33. Busi Rizzi E, Schininà V, Palmieri F, Girardi E, Bibbolino C. Radiological patterns in HIV-associated pulmonary tuberculosis: comparison between HAART-treated and non-HAART-treated patients. *Clinical radiology*. 2003; 58(6): 469-473.
34. Feldman C, Polverino E, Ramirez JA: Pulmonary Complications of HIV: ERS Monograph, vol. 66: European Respiratory Society; 2014.
35. Kohli R, Lo Y, Homel P, Flanigan TP, Gardner LI, Howard AA. Bacterial pneumonia, HIV therapy, and disease progression among HIV-infected women in the HIV epidemiologic research (HER) study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006; 43(1): 90-98.

36. Fitzpatrick ME, Kunisaki KM, Morris A. Pulmonary disease in HIV-infected adults in the era of antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)*. 2018; 32(3): 277-292.
37. Control CfD, Prevention: USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1997; 46(RR-12):1-46.
38. Cillóniz C, García-Vidal C, Moreno A, Miro JM, Torres A Community-acquired bacterial pneumonia in adult HIV-infected patients. *Expert review of anti-infective therapy*. 2018; 16(7): 579-588.
39. Figueiredo-Mello C, Naucler P, Negra MD, Levin AS. Prospective etiological investigation of community-acquired pulmonary infections in hospitalized people living with HIV. *Medicine*. 2017; 96(4): e5778.
40. Vento S, Cainelli F, Temesgen Z. Lung infections after cancer chemotherapy. *The Lancet Oncology*. 2008; 9(10): 982-992.
41. Reid GE, Lynch III JP, Weigt S, Sayah D, Belperio JA, Grim SA, et al. Herpesvirus respiratory infections in immunocompromised patients: epidemiology, management, and outcomes. In: *Seminars in respiratory and critical care medicine: 2016*: Thieme Medical Publishers; 2016. 603-630.
42. Jay A, Fishman M. Epidemiology of pulmonary infections in immunocompromised patients. *UpToDate*. 2022.
43. Gandhi MK, Khanna R. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments. *The Lancet Infectious diseases*. 2004; 4(12):725-738.
44. Sharma R, Kanne JP, Martin MD, Meyer CA. Thoracic Infections in Immunocompromised Patients. *Current Radiology Reports*. 2018; 6(3):1-14.
45. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *The New England journal of medicine*. 1998; 338(24): 1741-1751.
46. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clinical Infectious Diseases*. 2016; 64(2): e1-e33.
47. Rusu D, Botnaru V, Corlateanu A, Chesov D, Brocovschi V, Toma C: Actualitati in diagnosticul si tratamentul infectiilor respiratorii inferioare nespecifice indrumare metodica. Chişinău. CEP" Medicina"; 2013.
48. Tuano KS, Seth N, Chinen J. Secondary immunodeficiencies: An overview. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2021; 127(6): 617-626.
49. Roux A, Canet E, Valade S, Gangneux-Robert F, Hamane S, Lafabrie A, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with or without AIDS, France. *Emerging infectious diseases*. 2014; 20(9): 1490-1497.
50. Simon DM, Levin S. Infectious complications of solid organ transplantations. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2001; 15(2): 521-549.
51. Katabathina V, Menias CO, Pickhardt P, Lubner M, Prasad SR. Complications of Immunosuppressive Therapy in Solid Organ Transplantation. *Radiologic Clinics*. 2016; 54(2): 303-319.
52. Fishman JA. Infections in immunocompromised hosts and organ transplant recipients: Essentials. *Liver Transplantation*. 2011; 17(S3): S34-S37.
53. Simon V, Ho DD, Abdool Karim Q. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. *The Lancet*. 2006; 368(9534): 489-504.
54. Guillamet CV, Le Hsu J, Dhillon G, Guillamet RV. Pulmonary infections in immunocompromised hosts: clinical. *Journal of thoracic imaging*. 2018; 33(5): 295.
55. Vazquez R, Vazquez-Guillamet MC, Suarez J, Mooney J, Montoya JG, Dhillon GS. Invasive mold infections in lung and heart-lung transplant recipients: Stanford University experience. *Transplant infectious disease: an official journal of the Transplantation Society*. 2015; 17(2): 259-266.

56. Cruz CSD, Evans SE, Restrepo MI, Dean N, Torres A, Amara-Elori I, et al. Understanding the Host in the Management of Pneumonia. An Official American Thoracic Society Workshop Report. *Annals of the American Thoracic Society*. 2021; 18(7): 1087-1097.
57. Sepkowitz KA. Opportunistic infections in patients with and patients without Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2002; 34(8): 1098-1107.
58. Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, Frederick T, Bertolli J, Lindegren ML, Holmberg S, Jones JL. Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2000; 30 Suppl 1: S5-14.
59. ROSEN MJ. Pulmonary complications of HIV infection. *Respirology*. 2008; 13(2): 181-190.
60. Bern O, Chesov D, **Scutaru E**, Nepoliuc L, Haidarlî I, Botnaru V. Dificultăți în diagnosticarea atingerilor pulmonare la bolnavii imunocompromiși din infecța HIV. *Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova Medical Sciences*. 2021; 69(1): 223-229.
61. King LJ, Padley SPG. Imaging of the thorax in AIDS. *Imaging*. 2002; 14(1): 60-76.
62. Mănucă V, Dorobăț C. Relation between clinical-biological aspects and CD4 lymphocyte count in HIV/AIDS patients with non-tuberculous bronchopulmonary infection. *Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi*. 2012; 116(2): 457-463.
63. Chou SH, Prabhu SJ, Crothers K, Stern EJ, Godwin JD, Pipavath SN. Thoracic diseases associated with HIV infection in the era of antiretroviral therapy: clinical and imaging findings. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2014; 34(4): 895-911.
64. Balakrishna S, Wolfensberger A, Kachalov V, Roth JA, Kusejko K, Scherrer AU, et al. Decreasing Incidence and Determinants of Bacterial Pneumonia in People With HIV: The Swiss HIV Cohort Study. *The Journal of Infectious Diseases*. 2021; 225(9):1592-1600.
65. 1999 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. U.S. Public Health Service (USPHS) and Infectious Diseases Society of America (IDSA). *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports*. 1999; 48(Rr-10):1-59, 61-56.
66. Van Gaalen S, Rueda Z, Arroyave L, Kasper K, Keynan Y. Characteristics of pneumonia admissions in HIV-positive individuals: a single-centre, 10-year cross-sectional retrospective analysis. *J Assoc Med Microbiol Infect Dis Canada*. 2016; 1(1): SP08.
67. Head BM, Trajtman A, Rueda ZV, Vélez L, Keynan Y. Atypical bacterial pneumonia in the HIV-infected population. *Pneumonia*. 2017; 9(1): 12.
68. Cilloniz C, Torres A, Polverino E, Gabarrus A, Amaro R, Moreno E, et al. Community-acquired lung respiratory infections in HIV-infected patients: microbial aetiology and outcome. *The European respiratory journal*. 2014; 43(6): 1698-1708.
69. Perelló R, Miró O, Marcos MA, Almela M, Bragulat E, Sánchez M, et al. Predicting bacteremic pneumonia in HIV-1-infected patients consulting the ED. *The American journal of emergency medicine*. 2010; 28(4): 454-459.
70. Filice GA. Nocardiosis in persons with human immunodeficiency virus infection, transplant recipients, and large, geographically defined populations. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 2005; 145(3):156-162.
71. Limper AH, Adenis A, Le T, Harrison TS. Fungal infections in HIV/AIDS. *The Lancet Infectious diseases*. 2017; 17(11): e334-e343.
72. Shibata S, Kikuchi T. Pneumocystis pneumonia in HIV-1-infected patients. *Respiratory Investigation*. 2019; 57(3): 213-219.

73. Botnaru V, Rusu D, **Scutaru E**, Chesov D. Expresii pulmonare multiple–marca unui pacient imunocompromis. *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2019; 18(1):96-101.
74. Thomas CF, Limper AH. Pneumocystis pneumonia. *The New England journal of medicine*. 2004; 350(24): 2487-2498.
75. Salzer HJF, Schäfer G, Hoenigl M, Günther G, Hoffmann C, Kalsdorf B, et al. Clinical, Diagnostic, and Treatment Disparities between HIV-Infected and Non-HIV-Infected Immunocompromised Patients with Pneumocystis jirovecii Pneumonia. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2018; 96(1): 52-65.
76. Carmona EM, Limper AH. Update on the diagnosis and treatment of Pneumocystis pneumonia. *Therapeutic advances in respiratory disease*. 2011; 5(1): 41-59.
77. Kanne JP, Yandow DR, Meyer CA. Pneumocystis jirovecii pneumonia: high-resolution CT findings in patients with and without HIV infection. *AJR American journal of roentgenology*. 2012; 198(6): W555-561.
78. Summers NA, Armstrong WS. Management of Advanced HIV Disease. *Infect Dis Clin North Am*. 2019; 33(3): 743-767.
79. Botnaru V, Rusu D, Haidarlî I, Munteanu O, Corlateanu A. Cryptococcosis--a common fungal infection in immunosuppressed patient. *Pneumologia (Bucharest, Romania)*. 2014; 63(3): 156, 159-163.
80. Oancea C. *Tratat de pneumologie pentru medicii rezidenți*. Timișoara. Victor Babeș; 2021.
81. Richardson M, Warnock D. *Fungal Infection: Diagnosis and Management*. Fourth Edition; 2012. ISBN: 978-1-405-17056-7.
82. Pendleton KM, Huffnagle GB, Dickson RP. The significance of Candida in the human respiratory tract: our evolving understanding. *Pathogens and disease*. 2017; 75(3).
83. Skalski JH, Limper AH. Fungal, Viral, and Parasitic Pneumonias Associated with Human Immunodeficiency Virus. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2016; 37(2): 257-266.
84. Crough T, Khanna R. Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside. *Clinical microbiology reviews*. 2009; 22(1): 76-98.
85. Botnaru V, Rusu D, Zlepca L, Haidarlî I, Bologa V, Munteanu O: Particularități evolutive ale pneumoniei la persoanele imunocompromise (caz clinic). *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale*. 2011; 32(4): 99-103.
86. Perello R, Vergara A, Monclus E, Jimenez S, Montero M, Saubi N, et al. Cytomegalovirus infection in HIV-infected patients in the era of combination antiretroviral therapy. *BMC Infectious Diseases*. 2019; 19(1): 1030.
87. Benito N, Moreno A, Miro JM, Torres A. Pulmonary infections in HIV-infected patients: an update in the 21st century. *European Respiratory Journal*. 2012; 39(3): 730-745.
88. Rusu D, Botnaru V, Haidarlî I. Afectarea pulmonară la persoanele HIV-infectate. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale*. 2012; 36(4): 54-58.
89. Hamada Y, Getahun H, Tadesse BT, Ford N. HIV-associated tuberculosis. *International journal of STD & AIDS*. 2021; 32(9): 780-790.
90. Lisboa M, Fronteira I, Colove E, Nhamonga M, Martins M. Time delay and associated mortality from negative smear to positive Xpert MTB/RIF test among TB/HIV patients: a retrospective study. *BMC Infect Dis*. 2019; 19(1):18.
91. Mok Y, Tan TY, Tay TR, Wong HS, Tiew PY, Kam JW, et al. Do we need transbronchial lung biopsy if we have bronchoalveolar lavage Xpert® MTB/RIF? *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2016; 20(5):619-624.
92. Dorman SE, Schumacher SG, Alland D, Nabeta P, Armstrong DT, King B, et al. Xpert MTB/RIF Ultra for detection of Mycobacterium tuberculosis and rifampicin resistance: a prospective multicentre diagnostic accuracy study. *The Lancet Infectious diseases*. 2018; 18(1): 76-84.

93. Bulterys MA, Wagner B, Redard-Jacot M, Suresh A, Pollock NR, Moreau E, et al. Point-Of-Care Urine LAM Tests for Tuberculosis Diagnosis: A Status Update. *Journal of clinical medicine*. 2019; 9(1).
94. Munteanu O, Botnaru V: Micobacterii netuberculoase și bronșiectazii. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale*. 2021; 69(1): 202-208.
95. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007; 175(4): 367-416.
96. Kuang ZS, Yang YL, Wei W, Wang JL, Long XY, Li KY, et al. Clinical characteristics and prognosis of community-acquired pneumonia in autoimmune disease-induced immunocompromised host: A retrospective observational study. *World journal of emergency medicine*. 2020; 11(3): 145-151.
97. Thomas K, Vassilopoulos D. Infections and vasculitis. *Current Opinion in Rheumatology*. 2017; 29(1): 17-23.
98. Letourneau AR, Issa NC, Baden LR. Pneumonia in the immunocompromised host. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2014; 20(3): 272-279.
99. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Rodriguez-Blanco T, Raga-Luria X, Gomez-Bertomeu F. Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults: a population-based study. *Respiratory medicine*. 2009; 103(2):309-316.
100. Li LJ, Liu YM, Wang YM, Zhou F, Li H, Xing XQ, et al. Clinical characteristics and prognosis of long-term glucocorticoid users with community-acquired pneumonia. *Zhonghua yi xue za zhi*. 2018; 98(10): 738-743.
101. Choi MH, Jung JI, Chung WD, Kim Y-J, Lee S-E, et al. Acute pulmonary complications in patients with hematologic malignancies. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2014; 34(6): 1755-1768.
102. Rabello LS, Silva JR, Azevedo LC, Souza I, Torres VB, Rosolem MM, et al. Clinical outcomes and microbiological characteristics of severe pneumonia in cancer patients: a prospective cohort study. *PloS one*. 2015; 10(3): e0120544.
103. Meyer E, Beyersmann J, Bertz H, Wenzler-Röttele S, Babikir R, Schumacher M, et al. Risk factor analysis of blood stream infection and pneumonia in neutropenic patients after peripheral blood stem-cell transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2007; 39(3): 173-178.
104. Gudiol C, Royo-Cebrecos C, Laporte J, Ardanuy C, Garcia-Vidal C, Antonio M, et al. Clinical features, aetiology and outcome of bacteraemic pneumonia in neutropenic cancer patients. *Respirology*. 2016; 21(8): 1411-1418.
105. Franquet T. High-resolution computed tomography (HRCT) of lung infections in non-AIDS immunocompromised patients. *European radiology*. 2006; 16(3): 707-718.
106. Azoulay E, Russell L, Van de Louw A, Metaxa V, Bauer P, Povoia P, et al. Diagnosis of severe respiratory infections in immunocompromised patients. *Intensive care medicine*. 2020; 46(2): 298-314.
107. Evans SE, Ost DE. Pneumonia in the neutropenic cancer patient. *Curr Opin Pulm Med*. 2015; 21(3): 260-271.
108. Ledoux MP, Guffroy B, Nivoix Y, Simand C, Herbrecht R. Invasive Pulmonary Aspergillosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020; 41(1): 80-98.
109. Skiada A, Pavleas I, Drogari-Apiranthitou M. Epidemiology and Diagnosis of Mucormycosis: An Update. *J Fungi (Basel)*. 2020; 6(4).
110. Dulek DE, Mueller NJ. Pneumonia in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical transplantation*. 2019; 33(9): e13545.
111. Stewart S. Pulmonary Infections in Transplantation Pathology. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2007; 131(8):1219-1231.

112. Aleem MS, Sexton R, Akella J. *Pneumonia In An Immunocompromised Patient*. In: *StatPearls*. edn. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022.
113. Kupeli E, Ulubay G, Colak T, Ozdemirel T, Ozyurek B, Akcay S, et al. Pulmonary complications in renal recipients after transplantation. *Transplantation Proceedings*, Elsevier. 2011; 551-553.
114. Aguilar-Guisado M, Givalda J, Ussetti P, Ramos A, Morales P, Blanes M, Bou G, et al. Pneumonia after lung transplantation in the RESITRA Cohort: a multicenter prospective study. *American journal of transplantation*. 2007; 7(8):1989-1996.
115. Danés C, González-Martín J, Pumarola T, Rañó A, Benito N, Torres A, et al. Pulmonary infiltrates in immunosuppressed patients: analysis of a diagnostic protocol. *Journal of clinical microbiology*. 2002; 40(6): 2134-2140.
116. Botnaru V, Anestiadi Z, Rusu D: Diabetul zaharat–predictorul severității în pneumonia comunitară. *Arta Medica*. 2007; 23(2): 41-43.
117. Talmaci C, Matcovschi S. *Afectarea pulmonară în diabetul zaharat*. Chișinău. 2013
118. Toma C. Rolul factorilor de risc în evoluția pneumoniilor nosocomiale. *Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova Medical Sciences*. 2016; 50(1):101-104.
119. Talmaci C, Matcovschi S. Unele particularități clinice și etiologice ale pneumoniei comunitare la diabetici. *Arta Medica*. 2006; 18(3):18-21.
120. Di Yacovo S, Garcia-Vidal C, Viasus D, Adamuz J, Oriol I, Gili F, et al. Clinical features, etiology, and outcomes of community-acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus. *Medicine*. 2013; 92(1): 42-50.
121. Botnaru V. *Tuberculoza in cazuri clinice comentate*. Chișinău. 2018: 308 p.
122. Rusu D. Evaluarea functionala si imagistica a pacientilor care au suportat pneumonie SARS-CoV-2 (revista de literatura). *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale*. 2021; 71(3): 157-159.
123. Nicola M, Alsafi Z, Sohrabi C, Kerwan A, Al-Jabir A, Iosifidis C, et al. The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): A review. *International journal of surgery (London, England)*. 2020; 78:185-193.
124. Danwang C, Noubiap JJ, Robert A, Yombi JC. Outcomes of patients with HIV and COVID-19 co-infection: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Research and Therapy*. 2022; 19(1):3.
125. Biniuc D, Dumitraș T, Sîrbu I, Caproș N, Corlăteanu O, Rotaru T. Febra de lungă durată: o dilemă diagnostică în COVID-19 persistent. In: *Culegere de postere electronice: 2022*. 2022: 74-74.
126. Ahmad FB, Cisewski JA, Miniño A, Anderson RN. Provisional mortality data—united states, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2021; 70(14):519.
127. Ahmad FB, Cisewski JA, Anderson RN. Provisional Mortality Data—United States, 2021. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2022; 71(17):597.
128. Dumitraș T, Cașcaval V, Talmaci C, Șișianu D, Lupu R. Considerații clinico-paraclinice ale pneumoniilor comunitare trenante cauzate de virusul SARS-CoV-2. In: *Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță: 2021*; 2021: 58-58.
129. Gervasoni C, Meraviglia P, Riva A, Giacomelli A, Oreni L, Minisci D, et al. Clinical features and outcomes of HIV patients with coronavirus disease 2019. *Clinical Infectious Diseases*. 2020. 71(16): 2276-2278.
130. Vizcarra P, Pérez-Elías MJ, Quereda C, Moreno A, Vivancos MJ, Dronda F, et al. Description of COVID-19 in HIV-infected individuals: a single-centre, prospective cohort. *The lancet HIV*. 2020; 7(8): e554-e564.
131. Childs K, Post FA, Norcross C, Ottaway Z, Hamlyn E, Quinn K, et al. Hospitalized patients with COVID-19 and human immunodeficiency virus: a case series. *Clinical Infectious Diseases*. 2020; 71(8): 2021-2022.

132. Chen Q, Zheng Z, Zhang C, Zhang X, Wu H, Wang J, et al. Clinical characteristics of 145 patients with corona virus disease 2019 (COVID-19) in Taizhou, Zhejiang, China. *Infection*. 2020; 48(4):543-551.
133. Wang L, Duan Y, Zhang W, Liang J, Xu J, Zhang Y, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of 26 cases of COVID-19 arising from patient-to-patient transmission in Liaocheng, China. *Clinical epidemiology*. 2020; 12:387.
134. Blanco JL, Ambrosioni J, Garcia F, Martínez E, Soriano A, Mallolas J, et al. COVID-19 in patients with HIV: clinical case series. *The lancet HIV*. 2020; 7(5): e314-e316.
135. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *Jama*. 2020; 323(20):2052-2059.
136. Kanwugu ON, Adadi P. HIV/SARS-CoV-2 coinfection: A global perspective. *Journal of medical virology*. 2021; 93(2): 726-732.
137. Fenwick C, Joo V, Jacquier P, Noto A, Banga R, Perreau M, et al. T-cell exhaustion in HIV infection. *Immunological reviews*. 2019; 292(1): 149-163.
138. Ambrosioni J, Blanco JL, Reyes-Urueña JM, Davies MA, Sued O, Marcos MA, et al. Overview of SARS-CoV-2 infection in adults living with HIV. *The lancet HIV*. 2021; 8(5):e294-e305.
139. Ho HE, Peluso MJ, Margus C, Matias Lopes JP, He C, Gaisa MM, et al. Clinical Outcomes and Immunologic Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in People With Human Immunodeficiency Virus. *J Infect Dis*. 2021; 223(3): 403-408.
140. Geretti AM, Stockdale AJ, Kelly SH, Cevik M, Collins S, Waters L, et al. Outcomes of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Related Hospitalization Among People With Human Immunodeficiency Virus (HIV) in the ISARIC World Health Organization (WHO) Clinical Characterization Protocol (UK): A Prospective Observational Study. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2021; 73(7): e2095-e2106.
141. De Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nature reviews Microbiology*. 2016; 14(8):523-534.
142. Botnaru V, Rusu D, Toma C. Co-infecțiile bacteriene pulmonare și antibioticorezistența în SARS-COV-2: coalescența sumbră a lumii post-COVID-19. *Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova Medical Sciences*. 2021; 69(1): 110-116.
143. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *The Lancet Oncology*. 2020; 21(3): 335-337.
144. Dai M, Liu D, Liu M, Zhou F, Li G, Chen Z, et al. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. *Cancer discovery*. 2020; 10(6): 783-791.
145. Mehta V, Goel S, Kabarriti R, Cole D, Goldfinger M, Acuna-Villaorduna A, et al. Case Fatality Rate of Cancer Patients with COVID-19 in a New York Hospital System. *Cancer discovery*. 2020; 10(7): 935-941.
146. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, Shyr Y, Rubinstein SM, Rivera DR, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet (London, England)*. 2020; 395(10241): 1907-1918.
147. Yang K, Sheng Y, Huang C, Jin Y, Xiong N, Jiang K, et al. Clinical characteristics, outcomes, and risk factors for mortality in patients with cancer and COVID-19 in Hubei, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *The Lancet Oncology*. 2020; 21(7):904-913.
148. Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, Wang J, Chen R, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2020; 31(7):894-901.



149. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet Infectious diseases*. 2020; 20(4):425-434.
150. Yang F, Shi S, Zhu J, Shi J, Dai K, Chen X. Clinical characteristics and outcomes of cancer patients with COVID-19. *Journal of medical virology*. 2020; 92(10): 2067-2073.
151. Solinas C, Perra L, Aiello M, Migliori E, Petrosillo N. A critical evaluation of glucocorticoids in the management of severe COVID-19. *Cytokine & growth factor reviews*. 2020; 54:8-23.
152. Wong JL, Evans SE. Bacterial Pneumonia in Patients with Cancer: Novel Risk Factors and Management. *Clinics in chest medicine*. 2017; 38(2): 263-277.
153. Sousa D, Justo I, Domínguez A, Manzur A, Izquierdo C, Ruiz L, et al. Community-acquired pneumonia in immunocompromised older patients: incidence, causative organisms and outcome. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2013; 19(2):187-192.
154. Dela Cruz CS, Evans SE, Restrepo MI, Dean N, Torres A, Amara-Elori I, et al. Understanding the Host in the Management of Pneumonia. An Official American Thoracic Society Workshop Report. *Annals of the American Thoracic Society*. 2021; 18(7): 1087-1097.
155. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2016; 63(5): e61-e111.
156. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2019; 200(7): e45-e67.
157. Pfister R, Kochanek M, Leygeber T, Brun-Buisson C, Cuquemelle E, Machado M, et al. Procalcitonin for diagnosis of bacterial pneumonia in critically ill patients during 2009 H1N1 influenza pandemic: A prospective cohort study, systematic review and individual patient data meta-analysis. *Crit Care*. 2014; 18: R44.
158. Salavert Lletí M, Cabañero Navalón MD, Tasiás Pitarch M, García-Bustos V. Etiology, diagnosis, and management of pneumonia in immunosuppressed patients. *Revista española de quimioterapia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Quimioterapia*. 2022; 35 Suppl 1(Suppl 1): 89-96.
159. Ewig S. Pneumonia in the immunocompromised host. *ERS Handbook of Respiratory Medicine*. 2019: 388.
160. Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, Brooks JT, Pau A, Masur H. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports*. 2009; 58(Rr-4):1-207.
161. Darmon M, Ranzani OT, Azoulay E. Focus on immunocompromised patients. *Intensive care medicine*. 2017; 43(9): 1415-1417.
162. Soares M, Bozza FA, Azevedo LC, Silva UV, Corrêa TD, Colombari F, et al. Effects of organizational characteristics on outcomes and resource use in patients with cancer admitted to intensive care units. *Journal of Clinical Oncology*. 2016; 34(27): 3315-3324.
163. Nseir S, Di Pompeo C, Diarra M, Brisson H, Tissier S, Boulo M, et al. Relationship between immunosuppression and intensive care unit-acquired multidrug-resistant bacteria: a case-control study. *Critical care medicine*. 2007; 35(5):1318-1323.

164. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, Pène F, Kouatchet A, Perez P, et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with malignancies. *Intensive care medicine*. 2014; 40(8): 1106-1114.
165. Azoulay E, Mokart D, Pène F, Lambert J, Kouatchet A, Mayaux J, et al. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium—a groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique study. *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31(22): 2810-2818.
166. Ramirez J, Chandler T, Furmanek S, Arnold F, Bordon J. Clinical Outcomes of Immunocompromised Adults Hospitalized with Pneumococcal Pneumonia: A Case-Control Study. *Microorganisms*. 2021; 9(8): 1746.
167. Kuang Z-S, Yang Y-L, Wei W, Wang J-L, Long X-Y, Li K-Y, et al. Clinical characteristics and prognosis of community-acquired pneumonia in autoimmune disease-induced immunocompromised host: A retrospective observational study. *World journal of emergency medicine*. 2020; 11(3): 145-151.
168. Méndez R, Menéndez R, Amara-Elori I, Feced L, Piró A, Ramírez P, et al. Lymphopenic community-acquired pneumonia is associated with a dysregulated immune response and increased severity and mortality. *Journal of Infection*. 2019; 78(6): 423-431.
169. Gohil SK, Heo M, Schoenbaum EE, Celentano D, Pirofski LA. CD8+ T cells and risk for bacterial pneumonia and all-cause mortality among HIV-infected women. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2012; 60(2): 191-198.
170. Bjerk SM, Baker JV, Emery S, Neuhaus J, Angus B, Gordin FM, et al. Biomarkers and bacterial pneumonia risk in patients with treated HIV infection: a case-control study. *PloS one*. 2013; 8(2): e56249.
171. Miguez-Burbano MJ, Burbano X, Ashkin D, Pitchenik A, Allan R, Pineda L. Impact of tobacco use on the development of opportunistic respiratory infections in HIV seropositive patients on antiretroviral therapy. *Addiction biology*. 2003; 8(1):39-43.
172. Sanders KM, Marras TK, Chan CK. Pneumonia severity index in the immunocompromised. *Canadian respiratory journal*. 2006; 13(2): 89-93.
173. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *The New England journal of medicine*. 1997; 336(4): 243-250.
174. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003; 58(5): 377-382.
175. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007; 44 Suppl 2(Suppl 2): S27-72.
176. Curran A, Falcó V, Crespo M, Martinez X, Ribera E, Villar del Saz S, et al. Bacterial pneumonia in HIV-infected patients: use of the pneumonia severity index and impact of current management on incidence, aetiology and outcome. *HIV medicine*. 2008; 9(8): 609-615.
177. Almeida A, Almeida AR, Castelo Branco S, Vesza Z, Pereira R. CURB-65 and other markers of illness severity in community-acquired pneumonia among HIV-positive patients. *International journal of STD & AIDS*. 2016; 27(11): 998-1004.
178. Gonzalez C, Johnson T, Rolston K, Merriman K, Warneke C, Evans S. Predicting pneumonia mortality using CURB-65, PSI, and patient characteristics in patients presenting to the emergency department of a comprehensive cancer center. *Cancer Med*. 2014; 3(4): 962-970.

179. Carrabba M, Zarantonello M, Bonara P, Hu C, Minonzio F, Cortinovis I, et al. Severity assessment of healthcare-associated pneumonia and pneumonia in immunosuppression. *European Respiratory Journal*. 2012; 40(5): 1201-1210.
180. Aliberti S, Brock G, Peyrani P, Blasi F, Ramirez JA. The pneumonia severity index and the CRB-65 in cancer patients with community-acquired pneumonia. *The International journal of tuberculosis and lung disease*. 2009; 13(12): 1550-1556.
181. Kim M, Ahn S, Kim WY, Sohn CH, Seo DW, Lee Y-S, et al. Predictive performance of the quick Sequential Organ Failure Assessment score as a screening tool for sepsis, mortality, and intensive care unit admission in patients with febrile neutropenia. *Supportive Care in Cancer*. 2017; 25(5): 1557-1562.
182. Hong J, Zhang H. The predictive role of enhanced CURB score in patients with pneumonia during combined immunosuppression treatment. *Chinese Journal of Emergency Medicine*. 2017: 1054-1058.
183. Almeida A, Almeida AR, Castelo Branco S, Vesza Z, Pereira R. CURB-65 and other markers of illness severity in community-acquired pneumonia among HIV-positive patients. *International Journal of STD & AIDS*. 2016; 27(11): 998-1004.
184. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009; 64 Suppl 3:iii1-55.
185. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2019; 200(7): e45-e67.
186. Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, Coley CM, Kapoor WN, Obrosky DS, et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *Jama*. 1998; 279(18): 1452-1457.
187. Ambrosino N, Scano G. Dyspnoea and its measurement. *Breathe*. 2004; 1(2): 100-107.
188. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *International journal of molecular sciences*. 2022; 23(7).
189. Botnaru V, Rusu D. Protocol clinic național *Pneumonia comunitară la adult*. 2014.
190. Botnaru V. Rusu D: *Pneumoniile*. Chișinău. 2010: 350.
191. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008; 246(3): 697-722.
192. De Lacey G, Morley S, Berman L. *The Chest X-Ray: A Survival Guide*. Elsevier Health Sciences. 2008.
194. Bocatonda A, Cocco G, D'Ardes D, Delli Pizzi A, Vidili G, De Molo C, et al. Infectious Pneumonia and Lung Ultrasound: A Review. *Journal of clinical medicine*. 2023; 12(4).
195. Biemer JJ. Antimicrobial susceptibility testing by the Kirby-Bauer disc diffusion method. *Annals of clinical laboratory science*. 1973; 3(2): 135-140.
196. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2012; 18(3): 268-281.
197. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016; 315(8): 801-810.
198. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1994; 149(3 Pt 1): 818-824.

199. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *British journal of haematology*. 2009; 145(1): 24-33.
200. Goebel FD. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS)--another new disease entity following treatment initiation of HIV infection. *Infection*. 2005; 33(1): 43-45.
201. Tiberiu Holban IB, Iulian Oltu. Protocol clinic național *Infecția cu HIV la adult și adolescent*. 2022.
202. Fine MJ, Hough LJ, Medsger AR, Li YH, Ricci EM, Singer DE, 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): 36-44.
203. Bauer TT, Ewig S, Marre R, Suttorp N, Welte T. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *Journal of internal medicine*. 2006; 260(1): 93-101.
204. España PP, Capelastegui A, Gorordo I, Esteban C, Oribe M, Ortega M, et al. Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006; 174(11): 1249-1256.
205. Myint PK, Kamath AV, Vowler SL, Maisey DN, Harrison BD. 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 and ageing*. 2006; 35(3): 286-291.
206. Charles PG, Wolfe R, Whitby M, Fine MJ, Fuller AJ, Stirling R, et al. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008; 47(3): 375-384.
207. Botnaru V, Chesov D, Munteanu O, Rusu D. Scorurile prognostice în contextul pneumoniilor gripale severe 2009 AH1N1. *Curierul medical*. 2012; Nr.2 (326).
208. Skalski JH, Limper AH. Fungal, Viral, and Parasitic Pneumonias Associated with Human Immunodeficiency Virus. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016; 37(02): 257-266.
209. Shindo Y, Sato S, Maruyama E, Ohashi T, Ogawa M, Imaizumi K, et al. Comparison of severity scoring systems A-DROP and CURB-65 for community-acquired pneumonia. *Respirology*. 2008; 13(5): 731-735.
210. Rello J, Rodriguez A, Lisboa T, Gallego M, Lujan M, Wunderink R. PIRO score for community-acquired pneumonia: a new prediction rule for assessment of severity in intensive care unit patients with community-acquired pneumonia. *Crit Care Med*. 2009; 37(2): 456-462.
211. Opariuc-Dan C. Statistica aplicată în științele socio-umane. Constanța. 2009.
212. Opariuc-Dan C. Statistică aplicată în științele socio-umane. Analiza asocierilor și a diferențelor statistice. Constanța. 2011.
213. Pampel, Fred C. *Logistic regression: A primer*. No. 132. Sage publications, 2020.
214. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clinical chemistry*. 1993; 39(4): 561-577.
215. Cereser L, Zuiani C, Graziani G, Girometti R, Como G, Zaja F, et al. Impact of clinical data on chest radiography sensitivity in detecting pulmonary abnormalities in immunocompromised patients with suspected pneumonia. *La Radiologia medica*. 2010; 115(2): 205-214.
216. Bernas O, Chesov D, **Scutaru E**, Nepoliuc L, Haidarlî I, Botnaru V. Dificultăți în diagnosticarea atingerilor pulmonare la bolnavii imunocompromiși din infecția HIV. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe medicale*. 2021.
217. Seah C, Richardson SE, Tsui G, Yu B, Thornback J, McTaggart L, Boggild A, et al. Comparison of the FXG™: RESP (Asp+) real-time PCR assay with direct

- immunofluorescence and calcofluor white staining for the detection of *Pneumocystis jirovecii* in respiratory specimens. *Medical Mycology*. 2012; 50(3): 324-327.
218. Senécal J, Smyth E, Del Corpo O, Hsu JM, Amar-Zifkin A, Bergeron A, et al. Non-invasive diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2022; 28(1): 23-30.
  219. **Scutaru E.** Infecțiile pulmonare la imunocompromiși. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2022; nr. 2(93-S): pp. 223-227.
  220. Sousa D, Justo I, Domínguez A, Manzur A, Izquierdo C, Ruiz L, et al. Community-acquired pneumonia in immunocompromised older patients: incidence, causative organisms and outcome. *Clinical Microbiology and Infection*. 2013; 19(2): 187-192.
  221. Cillóniz C, Polverino E, Ewig S, Aliberti S, Gabarrús A, Menéndez R, et al. Impact of age and comorbidity on cause and outcome in community-acquired pneumonia. *Chest*. 2013; 144(3): 999-1007.
  222. Quint J, Brown JS. Pneumonia in the Non-HIV-Infected Immunocompromised Patient. *Clinical Respiratory Medicine*. 2012; 330.
  223. Botnaru V, Rusu D, **Scutaru E.** Markerii biologici comuni în pneumoniile la imunocompromiși. În: *Culegere de postere*. 2020.
  224. Htun TP, Sun Y, Chua HL, Pang J. Clinical features for diagnosis of pneumonia among adults in primary care setting: A systematic and meta-review. *Scientific reports*. 2019; 9(1): 7600.
  225. Logan PM, Primack SL, Staples C, Miller RR, Müller NL. Acute lung disease in the immunocompromised host. Diagnostic accuracy of the chest radiograph. *Chest*. 1995; 108(5): 1283-1287.
  226. Weber C, Maas R, Steiner P, Kramer J, Bumann D, Zander AR, et al. Importance of digital thoracic radiography in the diagnosis of pulmonary infiltrates in patients with bone marrow transplantation during aplasia. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 1999; 171(4): 294-301.
  227. Schueller G, Matzek W, Kalhs P, Schaefer-Prokop C. Pulmonary infections in the late period after allogeneic bone marrow transplantation: chest radiography versus computed tomography. *European journal of radiology*. 2005; 53(3): 489-494.
  228. Allen CM, AL-Jahdali HH, Irion KL, Al Ghanem S, Gouda A, Khan AN. Imaging lung manifestations of HIV/AIDS. *Annals of Thoracic Medicine*. 2010; 5(4): 201-216.
  229. Ekinçi A, Yücel Uçarkuş T, Okur A, Öztürk M, Doğan S. MRI of pneumonia in immunocompromised patients: comparison with CT. *Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey)*. 2017; 23(1): 22-28.
  230. Rañó A, Agustí C, Sibila O, Torres A. Pulmonary infections in non-HIV-immunocompromised patients. *Curr Opin Pulm Med*. 2005; 11(3): 213-217.
  231. Rimland D, Navin TR, Lennox JL, Jernigan JA, Kaplan J, Erdman D, et al. Prospective study of etiologic agents of community-acquired pneumonia in patients with HIV infection. *AIDS (London, England)*. 2002; 16(1): 85-95.
  232. Aliberti S, Di Pasquale M, Zanaboni AM, Cosentini R, Brambilla AM, Seghezzi S, et al. Stratifying risk factors for multidrug-resistant pathogens in hospitalized patients coming from the community with pneumonia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012; 54(4): 470-478.
  233. Duhaniuc A, Păduraru D, Nastase EV, Trofin F, Iancu LS, Sima CM, et al. Multidrug-Resistant Bacteria in Immunocompromised Patients. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*. 2024; 17(9).
  234. Behnia M, Logan SC, Fallen L, Catalano P. Nosocomial and ventilator-associated pneumonia in a community hospital intensive care unit: a retrospective review and analysis. *BMC Res Notes*. 2014; 7:232.
  235. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-

- associated pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005; 171(4): 388-416.
236. Reynolds JH, Banerjee AK. Imaging pneumonia in immunocompetent and immunocompromised individuals. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2012; 18(3): 194-201.
  237. Islam A, Mody CH. Management of fungal lung disease in the immunocompromised. *Therapeutic advances in respiratory disease*. 2011. 5(5): 305-324.
  238. Mikulska M, Del Bono V, Gandolfo N, Dini S, Dominiotto A, Di Grazia C, et al. Epidemiology of viral respiratory tract infections in an outpatient haematology facility. *Annals of hematology*. 2014; 93(4): 669-676.
  239. Sanders KM, Marras TK, Chan CKN. Pneumonia Severity Index in the Immunocompromised. *Canadian respiratory journal*. 2006; 13:195464.
  240. Brown SM, Dean NC. Defining severe pneumonia. *Clinics in chest medicine*. 2011; 32(3): 469-479.
  241. Yang L, He D, Huang D, Zhang Z, Liang Z. Development and Validation of Nomogram for Hospital Mortality in Immunocompromised Patients with Severe Pneumonia in Intensive Care Units: A Single-Center, Retrospective Cohort Study. *Int J Gen Med*. 2022; 15: 451-463.
  242. Balachandran VP, Gonen M, Smith JJ, DeMatteo RP. Nomograms in oncology: more than meets the eye. *The Lancet Oncology*. 2015; 16(4): e173-180.
  243. Gonzalez C, Johnson T, Rolston K, Merriman K, Warneke C, Evans S. Predicting pneumonia mortality using CURB-65, PSI, and patient characteristics in patients presenting to the emergency department of a comprehensive cancer center. *Cancer Medicine*. 2014; 3(4): 962-970.
  244. Opal SM. Concept of PIRO as a new conceptual framework to understand sepsis. *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2005; 6(3 Suppl): S55-60.
  245. Lisboa T, Rodríguez A, Rello J. PIRO score for community-acquired pneumonia: A new prediction rule for assessment of severity in intensive care unit patients with community-acquired pneumonia. *Critical Care Medicine*. 2010; 38(4): 1236-1237.

**INFORMAȚII PRIVIND VALORIFICAREA REZULTATELOR CERCETĂRII  
LISTA PUBLICAȚIILOR 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. Hemoptizii 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

## ANEXE

### Anexa 1. Acte de implementare

#### ACTE DE IMPLEMENTARE

|  |  |                    |
|--|--|--------------------|
|  | <b>INSTITUȚIA PUBLICĂ<br/>UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE<br/>"NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA</b><br><b>Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate</b> | Pag. 1 / 1         |
| <p><b>APROB</b><br/>Prorector pentru activitate de cercetare,<br/>USMF "Nicolae Testemițanu" din RM<br/>academician al ASM,<br/>prof. univ., dr. hab. șt. med.<br/><br/><b>Stanislav GROPPA</b><br/>" 10 " 2024</p>  |  |                    |
| <p><b>ACTUL nr. 61<br/>DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI</b><br/>(în procesul științifico – practic)</p>   |  |                    |
| <p>1. <b>Denumirea ofertei pentru implementare:</b> Algoritm de diagnostic al pneumoniilor la imunocompromiși.</p> <p>2. <b>Autori:</b> Scutaru Eugenia asist.univ., Botnaru Victor prof.univ., dr.hab.șt.med.</p> <p>3. <b>Numărul inovației:</b> 6220 din 25 Martie 2024.</p> <p>4. <b>Unde și când a fost implementată:</b> Secția Pneumologie, IMSP SCM "Sf. Arhanghel Mihail".</p> <p>5. <b>Eficacitatea implimentării:</b> Implimentarea algoritmului de diagnostic al pacientului imunocompromis cu pneumonie permite consolidarea capacităților profesionale a medicilor pentru diagnosticul precoce de pneumonie și abordarea complexă a unui caz de imunocompromitare cu infecții pulmonare.</p> <p>6. <b>Rezultatul implementării:</b> Optimizarea managementului pneumoniei la pacienții cu imunitate compromisă la nivelul etapei de spital, cu inițierea precoce a tratamentului și reducerea riscului de complicații.</p> |  |                    |
| Șef Departament Cercetare,<br>dr. hab. șt. med., conf. univ.   |  | Raevschi Elena     |
| Vicedirector medical/î<br>IMSP SCM " Sf. Arhanghel Mihail"   |  | Țugulschi Veronica |
| Șef/î, secția Pneumologie<br>IMSP SCM " Sf. Arhanghel Mihail"  |  | Margine Ludmila    |
|  |  |                    |



APROB

Prorector pentru activitate de cercetare,  
USMF „Nicolae Testemițanu” din RM  
academician al AȘM,  
prof. univ., dr. hab. șt. med.

Stanislav GROPPA

2024

ACTUL nr. 62  
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI  
(în procesul științifico – practic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** Aplicarea la bolnavii imunocompromiși cu pneumonii a scorului prognostic SMRT-CO pentru evaluarea evoluției nefaste a pneumoniei.
2. **Autori:** Scutaru Eugenia asist.univ., Botnaru Victor prof.univ., dr.hab.șt.med.
3. **Numărul inovației:** nr.6221 din 25 Martie 2024
4. **Unde și când a fost implementată:** secția de Ftizio pneumologie, IMSP IFP "Chiril Draganiuc".
5. **Eficacitatea implementării:** Aplicarea scorului prognostic SMRT-CO la bolnavii imunocompromiși permite evaluarea evoluției nefaste a pneumoniei.
6. **Rezultatul implementării:** Selectarea cu o acuratețe mai înaltă, comparativ cu alte scoruri uzuale de evaluare a pneumoniei comunitare, a cazurilor de pneumonie la imunocompromiși cu evoluție severă și risc crescut de deces sau a aplicării ventilației mecanice invazive, ce permite optimizarea managementului bolnavilor cu scăderea mortalității.

*Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.*

Șef Departament Cercetare,  
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Raevschi Elena

Director, conf.univ., dr.șt.med  
IMSP IFP "Chiril Draganiuc"

Rusu Doina

Șef interimar secția Ftizio pneumologie  
IMSP IFP "Chiril Draganiuc"

Caraiani Olga



Republica Moldova  
Ministerul Sănătății

# CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. **6220**

Pentru inovația cu titlul  
**ALGORITM DE DIAGNOSTIC AL  
PNEUMONIILOR LA  
IMUNOCOMPROMIȘI**

Inovația a fost înregistrată pe data de  
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**SCUTARU Eugenia**

**BOTNARU Victor**



Data eliberării **25 martie 2024**

  
(Semnătura autorizată)





Republica Moldova  
Ministerul Sănătății

# CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. **6221**

Pentru inovația cu titlul  
**Aplicarea la bolnavii imunocompromiși cu  
pneumonii a scorului prognostic  
SMRT-CO pentru evaluarea evoluției  
nefaste a pneumoniei**

Inovația a fost înregistrată pe data de  
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)  
**SCUTARU Eugenia**

**BOTNARU Victor**



Data eliberării **25 martie 2024**

  
(Semnătura autorizată)



## DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata, declar pe răspundere personală, că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Scutaru Evghenia

Semnătura *Scutaru*

6.06.2024