

**MINISTERUL SĂNĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA  
IMSP INSTITUTUL DE FTIZIOPNEUMOLOGIE  
„CHIRIL DRAGANIUC”**

Cu titlu de manuscris  
C.Z.U.: 616.24-002-02-  
036.22-08:614.21(043.2)

**TOMA CRISTINA**

**PARTICULARITĂȚILE ETIOLOGICE, CLINICO-  
EPIDEMIOLOGICE ȘI DE MANAGEMENT ALE  
PNEUMONIILOR NOSOCOMIALE DE NIVELUL INSTITUȚIEI  
MEDICALE REPUBLICANE**

**321.07 - FTIZIOPNEUMOLOGIE**

**Rezumatul tezei de doctor în științe medicale**

**CHIȘINĂU, 2021**

Teza a fost elaborată în Laboratorul Boli Nespecifice ale Aparatului Respirator din cadrul IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”.

**Conducător științific:** **Botnaru Victor**, dr. hab. în șt. med., prof.univ.

**Consultant științific:** **Balica Ion**, dr. hab. în șt. med., conf.univ.

**Referenți oficiali:** **Matcovschi Sergiu**, dr. hab. în șt. med., prof.univ., IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

**David Aliona**, dr. în șt. med., IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

**Componență Consiliului științific specializat:**

**Iavorschi Constantin – președinte**, dr. hab. în șt. med., profesor cercetător

**Tudor Elena - secretar**, dr. în șt. med., conferențiar cercetător

**Șciuca Svetlana**, dr. hab. în șt. med., profesor universitar

**Corlăteanu Alexandru**, dr. hab. în șt. med., conferențiar universitar

**Bologa Vitalie**, dr. în șt. med., conferențiar cercetător

Susținerea va avea loc la data de 01 decembrie 2021, ora 13<sup>00</sup>, Sala de Conferințe, et.1, IFP „Chiril Draganiuc”, str. C.Vîrnav 13, în ședința Consiliului științific specializat D 54.321-21-46 din cadrul IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”.

Teza de doctor în științe medicale și rezumatul tezei pot fi consultate la biblioteca IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” și pe pagina web a Agenției Naționale de Asigurare a Calității în Educație și Cercetare ([www.anacec.md](http://www.anacec.md)).

Rezumatul a fost expediat la data de 29 octombrie 2021.

**Secretar științific al Consiliului științific specializat:**

Dr. în șt.med., conf. cercetător

**Tudor Elena**

**Conducător științific:**

Dr. hab. în șt.med., prof. univ.

**Botnaru Victor**

**Consultant științific:**

Dr. hab. în șt.med., conf. univ.

**Balica Ion**

**Autor:**

**Toma Cristina**

(©Toma Cristina, 2021)

## CUPRINS

REPERE CONCEPTUALE ALE LUCRĂRII.....	4
1. PNEUMONIILE NOSOCOMIALE – ASPECTE CLINICE ȘI EVOLUTIVE.....	7
2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE.....	8
2.1 Design-ul studiului .....	8
2.2 Metode de investigare.....	8
2.3 Metode de analiză statistică.....	9
3. CARACTERISTICA CLINICO-PARACLINICĂ, ASPECTE ETIOLOGICE ȘI DE ANTIBIOTICOREZISTENȚĂ ALE PNEUMONIILOR NOSOCOMIALE.....	9
3.1 Caracteristica generală a pacienților cu PN .....	9
3.2 Caracteristica etiologică și aspecte de antibioticorezistență în pneumoniile nosocomiale.....	10
3.3 Profilul etiologic și de antibioticorezistență al co-infecțiilor bacteriene intraspitalicești în pneumoniile virale SARS-CoV-2.....	12
3.4 Particularitățile pneumoniilor nosocomiale asociate îngrijirilor medicale față de pneumoniile comunitare cu evoluție severă .....	13
3.5 Particularitățile pneumoniilor asociate îngrijirilor medicale specializate față de celelalte forme de pneumonii nosocomiale .....	15
4. EVALUAREA ASPECTELOR EVOLUTIVE ALE PNEUMONIILOR NOSOCOMIALE .....	15
4.1 Estimarea acurateții scorurilor prognostice în pneumoniile nosocomiale .....	15
4.2 Estimarea acurateții scorurilor prognostice în diferite tipuri ale pneumoniilor nosocomiale .....	17
4.3 Evaluarea aplicării scorurilor prognostice pentru estimarea survenirii decesului în pneumoniile asociate îngrijirilor medicale specializate comparativ cu pneumoniile comunitare cu evoluție severă .....	18
4.4 Predictorii evoluției nefavorabile a pneumoniilor nosocomiale.....	18
CONCLUZII GENERALE.....	21
RECOMANDĂRI PRACTICE .....	22
BIBLIOGRAFIE .....	23
LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE LA TEMA TEZEI .....	25
ADNOTARE .....	28
АННОТАЦИЯ.....	29
SUMMARY .....	30

## REPERE CONCEPTUALE ALE LUCRĂRII

### Actualitatea temei investigate și gradul de studiere a acesteia

Pneumoniile nosocomiale (PN) reprezintă o umbră constantă a actului medical încă din epoca primelor încercări de intervenții chirurgicale din Grecia antică. Pneumonia nosocomială este una dintre cele mai importante infecții nosocomiale. Ea este a doua (după infecțiile tractului urinar) din toate infecțiile nosocomiale (IN), iar rata înaltă a mortalității îi asigură locul întâi [1-3]. Incidența PN în SUA variază între 5-10 cazuri la 1000 spitalizări, dar crește de 6-20 ori la pacienții cu suport ventilator [1, 4, 5]. Datele statistice din Republica Moldova privind incidența pneumoniilor nosocomiale sunt foarte modeste. Astfel, conform Raportului Național despre Supravegherea de Stat a Sănătății Publice, în anul 2017 au fost raportate doar 2 cazuri de infecții nosocomiale la 1000 spitalizări, din care 16,7% au constituit pneumoniile asociate ventilației mecanice [6]. Odată cu emergența și răspândirea tulpinilor multidrogrezistente (MDR), care foarte rapid au intrat în topul problemelor de importanță globală [7], actualitatea pneumoniilor nosocomiale a trecut pe o treaptă mai mare, astfel că recomandările de ultima oră ținesc în marea sa parte opțiunile de tratament în cazul germenilor multidrogrezistenți (GMR) [8, 9].

### Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare

Importanța clinică a PN rămâne în vizorul cercetărilor și la ora actuală, când se cunoaște practic totul despre măsurile de profilaxie și tratamentul pneumoniilor. Fiind una dintre cele mai comune infecții nosocomiale, pneumoniile continuă a fi groaza sistemului medical printr-o rată de mortalitate extrem de înaltă, în pofida varietății largi de preparate antibacteriene [1]. Rata pneumoniilor nosocomiale este una semnificativă, dar subraportată [1, 10-13]. Una din explicațiile fiind nedorința și/sau nerecunoașterea existenței acestei probleme, drept dovadă fiind apariția primului ghid privind diagnosticul, aprecierea severității și tratamentul antibacterian al PN abia în 1995 [14]. Concomitent cu „ieșirea” procedurilor terapeutice și tehnologiilor medicale dincolo de pereții instituțiilor medicale, viziunea de PN a fost lărgită, astfel că în 2004 a fost introdusă noțiunea de pneumonii nosocomiale asociate îngrijirilor medicale specializate [1]. Pacienții cu pneumonii dezvoltate aparent „în comunitate”, dar care din punct de vedere etiologic asemănătoare cu nosocomiale sunt subiectul disputei între specialiști și în momentul de față [8, 9]. Din multitudinea agenților patogeni cauzali, mai multe publicații au conturat grupul bacterian ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Enterobacter spp.*), membrii căruia s-au dovedit a fi importanți în cazurile cu evoluție severă și deosebiți prin antibioticorezistență la mai multe preparate antibacteriene [15, 16].

Pandemia globală cauzată de SARS-CoV-2 este în plină desfășurare, mai multe țări raportând un al patrulea val de infecție. În lipsa unui tratament antiviral specific preparatele antibacteriene reprezintă cheia unui tratament de succes în COVID-19, în special în condițiile riscului înalt de contractare a infecției bacteriene secundare (IBS) [17]. Conform datelor raportate din seriile de pacienți COVID-19 din Wuhan, China [18, 19], IBS pulmonară are o incidență de 10-15% printre pacienții spitalizați cu COVID-19, iar rata deceselor printre acești pacienți poate atinge o valoare de 50%. Circa 85,5% dintre tulpinile analizate s-au dovedit a fi germeni Gram negativi în frunte cu *A.baumannii*, *Kl.pneumoniae* și *S.maltophilia*. Autorii subliniază și o rată înaltă a sușelor carbapenem-rezistente: *A.baumannii* și *Kl.pneumoniae*, deopotrivă cu 100% cazuri de metilino-rezistență a tulpinelor *S.aureus*.

Este necesar de menționat că ghidurile contemporane au mai mult un caracter de recomandare, pentru că profilul etiologic și rezistența medicamentoasă a germenilor patogeni diferă nu doar de la regiune la regiune, dar și de la spital la spital. În Republica Moldova până la

ora actuală nu au existat studii care să evalueze pneumoniile nosocomiale *per se* nici la nivelul unei instituții medicale, nici la nivelul unei regiuni sau întregii țări.

**Scopul lucrării:** evaluarea aspectelor etiologice și clinico-evolutive ale pneumoniilor nosocomiale la nivelul unei instituții medicale republicane terțiare.

#### **Obiectivele cercetării:**

1. Studiarea aspectelor tabloului clinic și de evoluție a pneumoniilor nosocomiale la nivelul instituției medicale republicane terțiare.
2. Elucidarea structurii etiologice, analiza antibioticorezistenței microbiene și evaluarea utilității aplicării scorurilor de prezicere a infecției MDR în pneumoniile nosocomiale.
3. Analiza tabloului etiologic și antibioticorezistenței în infecțiile bacteriene secundare intraspitalicești ale tractului respirator inferior la pacienții cu pneumoniile virale SARS-CoV-2.
4. Evidențierea particularităților etiologice și clinico-evolutive ale pneumoniilor nosocomiale asociate îngrijirilor medicale specializate.
5. Identificarea factorilor prognostici pentru evoluția nefavorabilă a pneumoniilor nosocomiale și evaluarea eficienței aplicării scorurilor predictive uzuale în pneumoniile nosocomiale.

#### **Metodologia cercetării**

Lucrarea a cuprins câteva etape metodologice: elaborarea conceptului de cercetare, selectarea metodelor de cercetare și definirea obiectivelor. În vederea sarcinilor trasate a fost efectuat un studiu observațional, descriptiv/analitic transversal, pe parcursul anilor 2010-2014, în care au fost incluși 110 pacienți cu pneumonii nosocomiale din IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga” și IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”. Subiecții lotului de studiu au fost supravegheați pe parcursul internării, iar cei externăți au fost contactați telefonic în ziua 30-a de la debutul bolii. Fiecărui subiect i-a fost atribuită fișa individuală cu reflectarea datelor socio-demografice, clinice, imagistice, microbiologice și de laborator la internare și pe parcursul internării. Pentru evidențierea particularităților etiologice, clinico-radiologice, paraclinice, evolutive și de antibioticorezistență ale pneumoniilor nosocomiale asociate îngrijirilor medicale a fost selectată cohorta de subiecți cu pneumonii comunitare de evoluție severă - 48 subiecți, evaluate în conformitate cu Protocolul clinic național Pneumonia comunitară la adult [20]. Analiza datelor a fost realizată prin funcțiile și modulele programelor Microsoft Office Excell, Statistica și MedCalc.

#### **Noutatea științifică și originalitatea rezultatelor obținute**

În premieră pentru Republica Moldova a fost analizat spectrul etiologic și de antibioticorezistență în pneumoniile nosocomiale de nivelul instituției medicale terțe; a fost evaluată utilitatea în cadrul pneumoniilor nosocomiale a unor instrumente prognostice ale evoluției nefavorabile aplicate pentru pneumoniile comunitare, dar și a unor scoruri recent elaborate pentru prezicerea infecției MDR; în studiu a fost aplicată analiza ROC pentru evaluarea eficienței scorurilor prognostice în pneumoniile nosocomiale și a fost analizat tabloul etiologic și antibioticorezistența germenilor patogeni în infecțiile bacteriene secundare intraspitalicești ale tractului respirator inferior la pacienții cu pneumoniile virale SARS-CoV-2.

#### **Problema științifică soluționată în teză**

Studiul a elucidat unele aspecte ale tabloului clinico-etologic, radiologic și de antibioticorezistență al pneumoniilor nosocomiale, ceea ce a condus la elaborarea unui set de principii practice, ce permit evidențierea subiecților cu risc crescut pentru evoluția nefavorabilă a bolii și infectarea cu flora bacteriană multidrorezistentă.

### **Semnificația teoretică a lucrării**

Rezultatele cercetării au permis argumentarea teoretică cu privire la particularitățile etiologice, tabloului și evoluției clinico-paraclinice, precum și aspectele antibioticorezistenței ale pneumoniilor nosocomiale de nivelul instituției medicale terțe. Datele obținute vor sta la baza revizuirii ulterioare a protocolului clinic național, cu accente țintite pe antibioticorezistența microbiană în aceste pneumonii.

### **Valoarea aplicativă a lucrării**

Evaluarea particularităților clinico-evolutive ale pneumoniilor nosocomiale de nivelul instituției medicale terțe a permis recomandarea criteriilor pentru selectarea dintre acestea cazurilor cu potențial crescut de evoluție nefavorabilă a bolii, cu scop de modificare a tratamentului antibacterian și asigurare volumului complet de îngrijiri intensive necesare. Datele privitor la structura etiologică și antibioticorezistenței în cazul acestor pneumonii, obținute în lucrare, argumentează necesitatea implementării sistemului de control asupra administrării antibioticelor de spectru larg.

### **Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere**

- Caracteristicile clinice, modificările parametrilor de laborator și manifestările radiologice în pneumoniile nosocomiale în majoritatea cazurilor pot fi încadrate în sindromul clinico-radiologic de consolidare pulmonară și în sindromul de impregnare infecțioasă. Pneumoniile nosocomiale pot evolua cu multiple complicații și au o rată înaltă de deces.
- Pneumoniile nosocomiale pot fi cauzate de variați agenți patogeni, dar cu predominarea germenilor din grupul ESKAPE (*Ps.aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *K.pneumoniae*, *Enterobacter spp.* și *Staph.aureus*), care au cea mai mare rată de antibioticorezistență. Gradul de sensibilitate bacteriană la preparatele antibacteriene variază în funcție de tipul pneumoniei nosocomiale, profilul secției și aplicare VMI.
- Parametrii clinici de evidențiere a subiecților cu risc sporit pentru evoluția nefavorabilă a pneumoniilor nosocomiale și rezultatele evaluării eficienței scorurilor prognostice aplicate în pneumoniilor comunitare la subiecții cu pneumonii nosocomiale.
- Deosebirile clinice, de laborator, dar și în manifestările radiologice dintre pneumoniile nosocomiale asociate îngrijirilor medicale specializate și pneumoniile comunitare de evoluție severă nu sunt reflectate printr-o rată mai mare de deces printre pacienții cu aceste forme de PN comparativ cu PCS. Ponderele germenilor „nosocomiali” în paleta etiologică a PAÎM este semnificativ mai mică versus pneumoniile PNp/PAV, dar considerabil mai mare comparativ cu PCS.

### **Implementarea rezultatelor științifice**

Recomandările metodice sunt utilizate în secția Ftiziopneumologie a IFP “Chiril Draganiuc”, de asemenea în secția Terapie generală cu Alergologie a IMSP SCR “Timofei Moșneaga”, 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 științifice**

Rezultatele tezei au fost expuse și discutate în cadrul: Congresului Societății Române de Pneumologie (Poiana Brașov, 2012; Sibiu, 2014); Conferinței naționale în medicină internă cu participare internațională (Chișinău, 2011); Conferinței științifice consacrate Jubileului de 80 ani de la nașterea lui Chiril Draganiuc (Chișinău, 2011); Conferinței științifice consacrate Jubileului de 90 ani de la nașterea lui Chiril Draganiuc (Chișinău, 2021); Congresului internațional al studenților și tinerilor medici MedEspera (Chișinău, 2010, 2014); Conferințelor științifice anuale dedicate Zilelor USMF „Nicolae Testemițanu” (Chișinău, 2010, 2011, 2012, 2015, 2020); Societății Medicilor de Familie (Chișinău, 2012); Societății Interniștilor din Republica Moldova

(Chișinău, 2012); In the XIX-th session of the balkan medical days and the second congress of emergency medicine of the Republic of Moldova (Chișinău, 2013); Conferința MoldMedicine și MoldDent (Chișinău, 2013, 2015, 2016); Conferința Societății de Respirologie VIAREMO (Chișinău, 2020); Congresul anual internațional al Societății Europene de Respirologie (eveniment virtual, 2020); Conferința de pneumologie INSPIR, ediție virtuală (Iași, 2021).

#### **Publicații la tema tezei**

Rezultatele științifice prezentate în această lucrare au fost publicate în 22 lucrări științifice, dintre care 1 capitol în monografie, 11 articole (dintre care 2 fără coautori), 6 teze ale comunicărilor orale (2 dintre care fără coautori).

#### **Volumul și structura tezei**

Teza este expusă pe 136 pagini dactilografiate inclusiv introducere, revista literaturii (Capitolul 1), materiale și metode de cercetare (Capitolul 2), prezentarea rezultatelor proprii obținute din cercetare (Capitolul 3-4), analiza și sinteza rezultatelor obținute (Capitolul 5), concluzii și recomandări practice. În lucrare sunt citate 330 surse bibliografice; teza conține 61 tabele, 11 figuri și 2 anexe.

**Cuvinte cheie:** pneumonie nosocomială, antibioticorezistență bacteriană, germeni multidrogrezistenți, scoruri prognostice, factori prognostici, pneumonie asociată îngrijirilor medicale specializate.

**Keywords:** nosocomial pneumonia, antibiotal resistance, multidrugresistant bacteria, predicting scores, predicting factors, healthcare-associated pneumonia.

**Ключевые слова:** нозокомиальная пневмония, бактериальная антибиотикорезистентность, бактерии с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ), прогностические шкалы, прогностические факторы, пневмония, ассоциированная с оказанием медицинской помощи.

## **1. PNEUMONIILE NOSOCOMIALE – ASPECTE CLINICE ȘI EVOLUTIVE**

Acest capitol reflectă o sinteză a literaturii de specialitate dedicată aspectelor prezentării și evoluției clinico-paraclinice a pneumoniilor nosocomiale. A fost descrisă paleta etiologică cu menționarea germeilor cel mai frecvent implicați, antibioticorezistența și mecanismele acesteia, a fost descris spectrul simptomatologiei clinice și prezentări imagistice, precum și abordările contemporane de diagnostic a pneumoniilor nosocomiale. Au fost analizate datele existente privind rolul prognostic al unor parametri clinici și paraclinici pentru evaluarea posibilităților evolutive ale acestor pneumonii. Au fost reflectate datele literaturii privind actualitatea regăsirii pneumoniilor nosocomiale asociate îngrijirilor medicale specializate printre tipurile pneumoniilor nosocomiale. La fel, au fost abordate aspectele etiologice și de antibioticorezistență în co-infecțiile bacteriene intraspitalicești ale tractului respirator asociate pneumoniilor virale SARS-CoV-2. Totodată, capitolul pune în discuție valoarea aplicării unor scoruri prognostice uzuale de evaluare a pneumoniilor comunitare, în caz de aplicare a acestora la subiecții cu pneumonii nosocomiale, precum și posibilitățile de aplicare în mod curent a scorurilor prognostice pentru infecția cu germenii MDR.

## 2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

### 2.1 Design-ul studiului

Studiul a fost realizat pe un lot de 110 pacienți cu pneumonii nosocomiale internați în perioada ianuarie 2010 – decembrie 2014 în IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga” în secțiile din Departamentul Terapie (Terapie generală, Alergologie și Hepatologie) și Departamentul Chirurgie (Chirurgie generală, Chirurgie viscerală, abdominală și endocrină, Chirurgie toracică și Hemodializă și transplant renal) și în secția Ftiziopneumologie a IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”.

Pentru evidențierea particularităților etiologice, clinico-radiologice, paraclinice, evolutive și de antibioticorezistență ale pneumoniilor nosocomiale asociate îngrijirilor medicale a fost selectată cohorta de subiecți cu pneumonii comunitare de evoluție severă - 48 subiecți, evaluate în conformitate cu Protocolul clinic național Pneumonia comunitară la adult [20].

În scopul evidențierii unor particularități etiologice și ale antibioticorezistenței la evaluarea rezultatelor examenului bacteriologic (rezultate pozitive în 68 cazuri) cohorta PN a fost divizată consecutiv în: pacienți cu pneumonii nosocomiale propriu zise și pneumonii asociate ventilației mecanice (PNp/PAV) - 40 cazuri și pacienți cu pneumonii nosocomiale asociate îngrijirilor medicale specializate (PAÎM) - 28 cazuri; pacienți care au fost internați în secția de anestezie și terapie intensivă (SATI) - 42 cazuri și pacienți care nu au fost internați în secția respectivă (non SATI) - 26 cazuri; pacienți care au beneficiat de VMI (VMI) - 28 cazuri (cu excepția pacienților cu PAV) și pacienți care nu au necesitat VMI (nonVMI) - 40 cazuri; pacienți cu PN din secțiile de profil chirurgical (CH) - 30 cazuri și pacienți din secțiile de profil terapeutic (Tr) - 38 cazuri; pacienți cu PN cu debut precoce (DP) - 5 cazuri și pacienți cu PN cu debut tardiv (DT) - 34 cazuri; supraviețuitori (SP) - 42 cazuri și decedați (DS) - 26 cazuri (pacienții decedați în staționar sau după externare la 30 zile de la stabilirea diagnosticului de PN).

Pentru evidențierea factorilor de risc pentru infectarea cu flora multidrogrezistentă și rolul acesteia în evoluția pneumoniilor nosocomiale subiecții cu PN cu creștere microbiană în analiza bacteriologică (68 cazuri) au fost divizați în: pacienți cu pneumonii nosocomiale cauzate de microflora multidrogrezistentă (MDR) - 58 cazuri și pacienți cu pneumonii nosocomiale cauzate de agenții patogeni cu sensibilitate păstrată (nonMDR) - 10 cazuri.

În contextul evaluării factorilor de risc pentru evoluția nefavorabilă a pneumoniilor nosocomiale, în funcție de criteriu definitoriu pentru evoluție nefavorabilă, cohorta PN a fost divizată în: supraviețuitori (S) - 70 cazuri și decedați (D) - 40 cazuri (pacienții decedați în staționar sau după externare la 30 zile de la stabilirea diagnosticului de PN); pacienți care au necesitat VMI (V) - 34 și pacienți care nu au necesitat VMI (nonV) - 76 cazuri; pacienți care au dezvoltat complicații septice (ST) - 26 cazuri și pacienți care nu au prezentat asemenea complicații (nonST) - 84 cazuri.

Pentru analiza tabloului etiologic și antibioticorezistenței în infecțiile bacteriene secundare intraspitalicești ale tractului respirator inferior la pacienții cu pneumoniile virale SARS-CoV-2 a fost selectată o cohortă de 38 pacienți, de la care au fost obținute 85 culturi bacteriene din spută.

### 2.2 Metode de investigare

La toți pacienții a fost întocmită o fișă individuală care să includă date demografice, manifestări clinice, imagistice, microbiologice și de laborator la internare și pe perioada internării, schemele de tratament administrate.

*Colectarea datelor clinice* a inclus evaluarea pe parcursul spitalizării a simptomelor, parametrilor vitali (FCC, TA, FR, SpO<sub>2</sub>, t<sup>0</sup>C), stării de conștiință și a semnelor fizice pulmonare. Au fost evaluate investigațiile paraclinice efectuate (hemoleucograma, examenul radiologic al



cutiei toracice, analiza sputei la BAAR, examenul microbiologic al sputei, investigații biochimice (uree, creatinina, glicemia, proteina totală, albumina, protrombina), hemoculturi, puls-oximetria, și schemele de tratament ATB administrate. Evaluarea radiologică a fost determinată în dependență la descrierea medicului radiolog prezentă în fișele medicale.

*Investigațiile bacteriologice* au fost efectuate în laboratoarele microbiologice ale instituțiilor de unde au fost colectați pacienții incluși în studiu, în conformitate cu normele metodologice în vigoare. În cadrul examenului bacteriologic germeii - *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Enterobacter spp.* au fost considerați ca și germeni „nosocomiali” - grupul ESKAPE [15, 16]. În cazul pacienților cu PN la care examenul bacteriologic a fost pozitiv pentru una sau mai multe culturi bacteriene au fost calculate scorurile prognostice pentru estimarea infectării cu germeii multidrogrezistenți (MDR): SHORR [21], ALIBERTI [22], PARK [23], SHINDO [24], MA [25], PRINA [26], IDSA/ATS HCAP [1]. Acestea au fost calculate retrospectiv cu utilizarea datelor clinice și paraclinice. Tuturor subiecților cohortelor PN și PCS le-au fost calculate următoarele scoruri prognostice de evaluare a pneumoniei: CURB65 [27], CRB65 [28], IDSA/ATS [29], PSI [30], SCAP [31], SOAR [32], SMART-COP [33] și SMRT-CO [33] și SCIP [34].

### 2.3 Metode de analiză statistică

Datele medicale ale subiecților incluși în studiu au fost reflectate codificat în fișe individuale și ulterior introduse într-un tabel electronic pentru analiza statistică realizată prin intermediul programelor Microsoft Office Excell 2007; Statistica 7 (StatSoft.Inc.); MedCalc 11.5.0.0 (MedCalcSoftware). Variabilele analizate au fost prezentate ca valori procentuale sau valori medii cu deviația standard.

Pentru analiza comparativă a variabilelor grupurilor cercetate a fost utilizat testul  $\chi^2$  - în cazul variabilelor categoricale sau testul exact al lui Fisher în cazul în care numărul de cazuri în celulele tabelului de contingență era mai mic de 10. 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 [35]. 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 cu PN 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. Diferențele statistice dintre AUC a diferitor scoruri au fost apreciate utilizând testul Hanley-McNeil [36].

## 3. CARACTERISTICA CLINICO-PARACLINICĂ, ASPECTE ETIOLOGICE ȘI DE ANTIBIOTICOREZISTENȚĂ ALE PNEUMONIILOR NOSOCOMIALE

### 3.1 Caracteristica generală a pacienților cu PN

Lotul PN a cuprins 110 subiecți adulți: 94 subiecți din IMSP SCR „Timofei Moșneaga” și 16 subiecți din IMSP IFP „Chiril Draganiuc”. Cu PNp au fost diagnosticați 51 pacienți (46,4%), cu PAV - 7 (6,4%), cu PAİM - 52 (47,2%). Subrupul PAİM a cuprins următoarele categorii de pacienți: 9,6% (5/52) cu hemodializă cronică; 50% (26/52) pacienți, care au fost internați de urgență pentru mai mult de 2 zile în ultimele 90 de zile; 34,6% (18/52) pacienți cu antibioticoterapie intravenoasă recentă și 5,8% (3/52) subiecți din centrele de îngrijire. Durata spitalizării a constituit 14 zile [3-44 zile], iar mediana termenului de transferare în SATI de la

momentul stabilirii diagnosticului de PN a fost 4 zile [2-8 zile]. Tratament intensiv au necesitat 38,2% (42/110) pacienți cu PN cu durata aflării în SATI de 6 zile [1-30 zile]. Suportul ventilator invaziv a fost necesar în 30,9% cazuri de PN, iar mediana termenului de aplicare a VMI de la stabilirea diagnosticului de PN a constituit 3 zile [2-5 zile].

Conform criteriului de debut al PN pacienții din loturile PNp și PAV (N=58) au fost divizați în grupurile de PN cu debutul precoce – 7/58 (12,1%) și PN cu debutul tardiv - 51/58 (87,9%).

Majoritatea cohorței studiate a fost constituită din subiecții cu vârsta mai mare de 46 ani (76,4%) cu mediana vârstei 55,5 ani [18-85 ani]. Raportul bărbați/femei în lotul de studiu a fost practic egal (B:F – 1:1,2). La 85,5% pacienți (94/110) a fost prezentă cel puțin o patologie concomitentă, iar la 52,7% (58/110) dintre ei – două sau multiple comorbidități.

Printre comorbidități cele mai frecvente au fost bolile cardiovasculare 65,5% (72/110), diabetul zaharat 27,3% (30/110), BPOC și ciroza hepatică, fiecare constituind câte 18,2% (20/110).

Manifestările clinice au cuprins semne ale sindromului de impregnare infecțioasă, semne de afectare a căilor respiratorii superioare și/sau inferioare și de atingere pleurală. În majoritatea cazurilor debutul bolii a fost unul acut 80/110 pacienți (72,7%), dominat de dispnee în 72,7% (80/110), sindrom febril 53,6% (59/110) și tuse cu expectorații 51,8% (57/110). În cadrul sindromului de impregnare infecțioasă marea majoritate a pacienților cu PN a prezentat febră – 98,2% (108/110). Febra a fost urmată de cefalee (83,6%, 92/110) și frison (54,6%, 60/110). Afectarea căilor respiratorii inferioare a fost exprimată prin dispnee, înregistrată în 99,1% (109/110) cazuri și tuse în 90,0% (99/110). Atingerea pleurală manifestată prin junghiul toracic a fost înregistrată la 1/3 pacienți din lotul de studiu (37,3%, 41/110).

Spectrul modificărilor radiologice la pacienții cu PN a fost reprezentat de: infiltrate pulmonare multilobare în 54,6% (60/110) cazuri, la ½ dintre subiecții cohorței PN extinderea leziunilor a fost una bilaterală – 49,1% (54/100). În majoritatea cazurilor procesul patologic a implicat câmpurile pulmonare inferioare (85,5%, 94/110) și/sau cele medii (65,5%, 72/100). Colecțiile pleurale lichidiene au fost evidențiate la 65,5% (72/110) pacienți, iar pneumonii necrotizante în 11,8% (13/110) cazuri.

La 1/3 dintre subiecții cohorței PN numărul leucocitelor în sângele periferic a fost în limitele normei (33,6%, 37/110). Într-un număr mic de cazuri a fost înregistrată leucocitoza severă cu valorile peste  $25 \cdot 10^9/l$  – 6,4% (7/110) sau leucopenia ( $< 4 \cdot 10^9/l$ ) – 8,2% (9/110). Devierea formulei leucocitare spre stânga și VSH sporit au fost observate la majoritatea subiecților – 66,4% (73/110) și 77,3% (85/110) respectiv.

Hipertransaminazemia înregistrată la 63 (57,3%) pacienți, în 20 (18,2%) cazuri a depășit valorile mai mari de 3 norme. Valorile crescute ale creatininei și ureei au fost observate la 52 (47,3%) și 59 (53,6%) dintre subiecții cohorței PN, respectiv. Hiperglicemii de diferit grad au fost documentate în 55,5% (61/110) cazuri.

### **3.2 Caracteristica etiologică și aspecte de antibioticorezistență în pneumoniile nosocomiale**

În majoritatea cazurilor 96% (72/75) sputoculturile au fost pozitive pentru unul sau mai mulți agenți infecțioși. Germeni patogeni au fost izolați în 94,4% (68/72) din culturi pozitive. Cea mai mare parte a agenților patogeni izolați în lotul PN a fost reprezentată de grupul ESKAPE [15] (65,4%) (Tabelul 3.1).

**Tabelul 3.1 Rata tulpinilor bacteriene în grupele ESKAPE și non-ESKAPE**

Grupul ESKAPE	n	%	Grupul non-ESKAPE	n	%	p
<i>Staph.aureus</i>	6	7,4	<i>Str.viridans</i>	25	62,5	
<i>K.pneumoniae</i>	14	20,6	<i>E.coli</i>	5	15,6	
<i>Acinetobacter spp.</i>	16	22,1	<i>Str.pneumoniae</i>	3	9,4	
<i>Ps.aeruginosa</i>	23	33,8	<i>Str. β-hemolyticus</i>	3	9,4	
<i>Enterobacter spp.</i>	11	16,2	<i>Str.pyogenes</i>	1	3,1	
Total	70	100	Total	37	100	<0,01

*Ps.aeruginosa* mai des cauzează PN la subiecții internați în SATI comparativ cu pacienții non SATI (40,5% vs 23,1%,  $p < 0,05$ ). Printre pacienții care au necesitat ventilație mecanică mai frecvent au fost izolați germenii din grupul ESKAPE - *Acinetobacter spp.* (35,7% vs 15%,  $p < 0,05$ ) și *Ps.aeruginosa* (46,4% vs 25%,  $p < 0,05$ ). Analizând spectrul etiologic la pacienții din diferite secții, am constatat că *Ps.aeruginosa* mai des cauzează PN la pacienții din secțiile chirurgicale comparativ cu subiecții din secțiile nonchirurgicale (46,7% vs 23,7%,  $p < 0,05$ ). Pacienții cu debutul tardiv a pneumoniei mai frecvent au fost infectați cu *Ps.aeruginosa* comparativ cu pacienții cu pneumoniile dezvoltate precoce (44,1% vs 20,0%,  $p < 0,05$ ). Același germen a fost mai frecvent izolat în grupul pacienților decedați comparativ cu grupul de supraviețuitori (50% vs 23,8%,  $p < 0,05$ ).

Din 72 pacienți cu culturi pozitive, agenții patogeni izolați de la 94,4% (68/72) dintre subiecții cohortei PN au manifestat antibioticorezistență. Din 107 tulpini bacteriene izolate 100 au reprezentat agenții cu rezistență la antibacteriene - 93,5%. Din lotul tulpinilor cu antibioticorezistență 68% (68/100) au fost agenții patogeni din grupul ESKAPE (Tabelul 3.2).

**Tabelul 3.2 Spectrul agenților patogeni cu antibioticorezistență din grupele ESKAPE și non-ESKAPE**

Grupul ESKAPE	n	%	Grupul non-ESKAPE	n	%	p
<i>Staph.aureus</i>	5	7,4	<i>Str.viridans</i>	20	62,5	
<i>K.pneumoniae</i>	14	20,6	<i>E.coli</i>	5	15,6	
<i>Acinetobacter spp.</i>	15	22,1	<i>Str.pneumoniae</i>	3	9,4	
<i>Ps.aeruginosa</i>	23	33,8	<i>Str. β-hemolyticus</i>	3	9,4	
<i>Enterobacter spp.</i>	11	16,2	<i>Str.pyogenes</i>	1	3,1	
Total	68	100	Total	32	100	<0,001

Către reprezentanții grupelor penicilinelor protejate, CS I-III au fost rezistente 92,9% dintre tulpinile izolate. A fost remarcată și sensibilitatea redusă a germenilor "nosocomiali" către grupul fluoroquinolonelor, inclusiv celor respiratorii. La fel de variabilă a fost și antibioticorezistența tulpinilor ESKAPE către grupul carbapenemelor, în care cea mai mare rezistență au manifestat-o tulpinile *Staph.aureus* (60,0%), iar cea mai mică rată de rezistență a fost înregistrată de sușele *K.pneumoniae* - 14,3% către imipenem.

Rata rezistenței a tulpinilor din secțiile chirurgicale a fost statistic semnificativ mai mare la AMO/AC (84,1% vs 55,4%,  $p < 0,01$ ), doxiciclină (61,4% vs 30,4%,  $p < 0,01$ ), cefazolină (84,1% vs 50,0%,  $p < 0,001$ ), cefuroxim (84,1% vs 62,5%,  $p < 0,05$ ), cefotaxim (52,3% vs 21,4%,  $p < 0,01$ ), ceftazidim (72,7% vs 48,2%,  $p < 0,05$ ), cefoperazon și cloramfenicol (59,1% vs 17,9%,  $p < 0,001$ ), moxifloxacină (61,4% vs 33,9%,  $p < 0,01$ ). Tulpinile obținute de la pacienții ventilați sau de la pacienții internați în SATI au manifestat o rată de rezistență mai mare

la preparatele antibacteriene din grupele penicilinelor protejate, CS I-III, fluoroquinolonelor, inclusiv celor respiratorii, aminoglicozidelor, carbapenemelor și vancomicină în comparație cu germeni izolați de la pacienții neventilați sau cei care nu au fost internați în SATI. Flora patogenă obținută de la pacienții din lotul celor decedați a avut o rată de rezistență mai mare în comparație cu lotul supraviețuitori la un număr mare de antibiotice din grupul penicilinelor protejate, CS I-III, macrolidelor, fluoroquinolonelor, aminoglicozidelor, dar și la metronidazol.

În cohorta de studiu cu pneumonii nosocomiale au fost izolate 100 tulpini patogene cu rezistență bacteriană, din care 85 (85%) au manifestat multidrorezistență (MDR).

La aplicarea scorului SHORR pentru evaluarea riscului de infectare cu germeni MDR,  $AUC_{SHORR}$  a constituit 0,66. Valoarea prag obținută (valoarea scorului cu sensibilitate și specificitate optimă) a corespuns clasei corespunzătoare riscului scăzut (< 3 puncte) – sensibilitate 81,82%, specificitate 60%, valoare predictiv negativă 96,7%.

Scorul ALIBERTI a demonstrat o putere discriminatorie nesatisfăcătoare în cazul estimării infectării cu MDR ( $AUC_{ALIBERTI}$  - 0,55). Totodată, valoarea prag obținută a scorului a corespuns clasei cu risc înalt de infectare cu flora MDR (> 4 puncte).

Valorile ale AUC în cazul scorului PARK la fel au fost modeste ( $AUC_{PARK}$  - 0,59), iar la compararea cu scorurile amintite anterior nu au fost determinate diferențe statistic semnificative.

Pentru scorul SHINDO  $AUC_{SHINDO}$  a constituit 0,75 - cea mai mare valoare dintre toate scorurile analizate. Valoarea scorului cu sensibilitate și specificitate optimă a corespuns clasei de risc înalt a scorului (sensibilitatea 69,09%; specificitatea 80%).

Scorul MA a demonstrat o putere discriminatorie slabă în cazul estimării riscului de infectare cu flora MDR ( $AUC_{MA}$  - 0,62). Totodată, și valoarea prag obținută a scorului a corespuns clasei cu risc scăzut a acestuia - 0 puncte (sensibilitatea 90,91%; specificitatea 40,0%).

Valorile AUC pentru scorurile PRINA și IDSA/ATS HCAP au corespuns unei puteri discriminatorii slabe ( $AUC_{PRINA}$  - 0,63;  $AUC_{IDSA/ATS}$  - 0,65).

**Tabelul 3.3 Compararea valorilor AUC a scorurilor de prezicere a infectării cu germeni MDR (prezentarea valorilor p)**

	<b>SHORR</b>	<b>ALIBERTI</b>	<b>PARK</b>	<b>SHINDO</b>	<b>IDSA/ATS</b>	<b>PRINA</b>	<b>MA</b>
<b>SHORR</b>							
<b>ALIBERTI</b>	0,32						
<b>PARK</b>	0,34	0,6					
<b>SHINDO</b>	0,44	0,12	0,11				
<b>IDSA/ATS</b>	0,95	0,28	0,35	0,07			
<b>PRINA</b>	0,84	0,45	0,71	0,15	0,76		
<b>MA</b>	0,38	0,49	0,56	0,28	0,72	0,95	

### **3.3 Profilul etiologic și de antibioticorezistență al co-infecțiilor bacteriene intraspitalicești în pneumoniile virale SARS-CoV-2**

În cazul a 38 pacienți internați cu pneumonie COVID-19 au fost analizate 85 culturi bacteriene, dintre care germeni din grupul ESKAPE le-a revenit o pondere mai mare - 72 tulpini (62,1%).

**Tabelul 3.4 Germenii bacterieni izolați în grupurile PN/COVID-19**

Agenții patogeni	Grupul PN N=127		Grupul COVID-19 N=84		p
	n	%	n	%	
<i>E.faecium</i>	0	0	15	17,9	<b>0,0001</b>
<i>Staph.aureus</i>	6	4,7	0	0	<b>0,04</b>
<i>K.pneumoniae</i>	14	11,0	34	40,5	<b>0,0001</b>
<i>Acinetobacter spp.</i>	16	12,6	10	11,9	> 0,05
<i>Ps.aeruginosa</i>	23	18,1	9	10,7	<b>0,05</b>
<i>Enterobacter spp.</i>	11	8,7	3	3,6	<b>0,05</b>
<i>Str.viridans</i>	25	19,7	0	0	<b>0,0001</b>
<i>E.coli</i>	5	3,9	3	3,6	> 0,05
<i>Str.pneumoniae</i>	3	2,4	0	0	> 0,05
<i>Str. β-hemolyticus</i>	3	2,4	0	0	> 0,05
<i>Str.pyogenes</i>	1	0,8	0	0	> 0,05
<i>S. heamoliticus</i>	0	0	3	3,6	> 0,05
<i>Proteus mirabilis</i>	0	0	2	2,4	> 0,05
<i>Burkholderia cepacia</i>	0	0	2	2,4	> 0,05
<i>K. oxytoca</i>	0	0	1	1,2	> 0,05
<i>S.maltophilia</i>	0	0	2	2,4	> 0,05

Comparând antibioticorezistența tulpinilor bacteriene izolate de la pacienții din lotul PN și lotul COVID-19, constatăm că în lotul COVID-19 panrezistența microbiană a fost semnificativ mai frecvent întâlnită ( $p < 0,05$ ). Astfel, în cohorta PN a fost doar 1 tulpină PDR (*Ps.aeruginosa*), iar în cohorta COVID-19 - 10 tulpini: *K.pneumoniae* - 7, *Ps.aeruginosa* - 2 și *Acinetobacter spp.* - 1.

### 3.4 Particularitățile pneumoniilor nosocomiale asociate îngrijirilor medicale față de pneumoniile comunitare cu evoluție severă

Lotul PAÎM, care a inclus 52 de subiecți, a cuprins următoarele categorii de subiecți: pacienții, care urmează hemodializă cronică - 6/52 (11,5%), pacienții, care au fost internați în staționar în ultimele 3 luni anterior episodului curent de PAÎM - 30/52 (57,7%), pacienții, care au urmat tratament antibacterian în ultimele 90 zile anterior episodului curent de PAÎM - 13/52 (25,0%) și pacienții din centrele de îngrijire medicală - 3/52 (5,8%). Cohorta PAÎM a fost deosebită prin debutul insidios, însoțit de cefalee, greață și obnubilare. Iar debutul acut și semnele clinice, precum tahipnee și tahicardie au marcat lotul PC cu evoluție severă. Frecvența unor date obiective sugestive pentru pneumonie ca murmurul vezicular diminuat, crepitațiile și ralurile ronflante – au fost semnificativ mai mare în cohorta PAÎM (Tabelul 3.4).

**Tabelul 3.4 Caracteristicile clinice ale cohortelor PAÎM versus PC cu evoluție severă**

	PAÎM (N=52)		PCS (N=48)		p
	n	%	n	%	
Debut acut	37	71,2	45	93,8	<b>0,01</b>
Debut insidios	15	28,9	3	6,3	<b>0,007</b>
Cefalee	47	90,4	17	35,4	<b>0,0006</b>
Greață	11	21,2	3	6,3	<b>0,04</b>
Tahipnee (>22 resp./min.)	19	36,5	28	58,3	<b>0,05</b>
Tahicardie (>100 contr./min.)	14	26,9	27	56,3	<b>0,02</b>
Obnubilare	14	26,9	5	10,4	<b>0,05</b>

Murmur vezicular diminuat	51	98,1	33	68,8	<b>0,001</b>
Crepitații	46	88,5	29	60,4	<b>0,001</b>
Raluri ronflante	31	59,6	10	20,8	<b>0,002</b>

Analiza comparativă a tabloului imagistic în cohortele comparate a pus în evidență câteva diferențe semnificative: pacienții din lotul PAÎM mai des s-au prezentat cu infiltrate pulmonare localizate în câmpurile pulmonare inferioare ( $p < 0,001$ ), cu afectare bilaterală ( $p < 0,001$ ) și/sau multilobară ( $p < 0,01$ ) însoțită de o colecție pleurală lichidiană ( $p < 0,05$ ) (Tabelul 3.5). La fel, la acești pacienți au fost mai frecvent observate devierile ale valorilor leucocitare sau parametrilor biochimici, precum ureea crescută și hipoalbuminemia. Analizând evoluția pneumoniilor în cohortele studiate am constatat că edemul cerebral și sindromul de insuficiență multiplă de organe au fost mai des documentate în lotul pacienților cu pneumonii nosocomiale asociate îngrijirilor medicale, iar sindromul de detresă respiratorie acută a survenit mai frecvent la pacienții cu pneumoniile comunitare severe.

**Tabelul 3.5 Caracteristicile imagistice, de laborator și evolutive ale cohortelor PAÎM versus PC cu evoluție severă**

	PAÎM (N=52)		PCS (N=48)		p
	n	%	n	%	
Implicarea câmpurilor pulmonare inferioare	44	84,6	18	37,5	<b>0,002</b>
Afectare bilaterală	40	76,9	16	33,3	<b>0,003</b>
Afectare multilobară	38	73,1	23	47,9	<b>0,01</b>
Colecție pleurală lichidiană	27	51,9	14	29,2	<b>0,05</b>
Leucocitoză $> 10 \cdot 10^9/l$	49	94,2	36	75,0	<b>0,01</b>
Ureea crescută $> 3$ norme	9	17,3	1*	2,3	<b>0,02</b>
Glicemia 6-8 mmol/l	6	11,5	13*	30,2	<b>0,04</b>
Albumina $< 30g/l$	23	44,2	11	22,9	<b>0,05</b>
SDRA	1	1,9	6	12,5	<b>0,04</b>
MODS	7	13,5	1	2,1	<b>0,04</b>
Edem cerebral	7	13,5	1	2,1	<b>0,04</b>
Deces	8	15,4	4	8,3	$>0,05$
*N=43					

Germeii din grupul ESKAPE au dominat în structura tabloului etiologic a pacienților cu pneumonii nosocomiale (52,4% vs 21,1%,  $p < 0,001$ ) iar germeii din grupul non-ESKAPE mai des au provocat pneumoniile comunitare severe (97,4% vs 47,6,  $p < 0,05$ ). Dintre agenții patogeni „nosocomiali” *Ps.aeruginosa* a fost mai des izolat la pacienții cu PAÎM comparativ cu pacienții cu PCS ( $p < 0,05$ ), pe când în grupul germeilor „comunitari” *Str.pneumoniae* a marcat diferența în cele două loturi comparate în favoarea pneumoniilor comunitare ( $p < 0,05$ ).

Odată fiind puse în evidență diferențele etiologice în cohortele studiate a fost analizată și rezistența la preparate antibacteriene a tulpinilor bacteriene izolate de la acești pacienți (Tabelul 3.6). Agenții patogeni depistați în grupul PCS au manifestat rezistență mai mare la cefuroxim, claritromicină, ciprofloxacina și gentamicină față de germeii din grupul PAÎM, pe când sușele bacteriene din lotul pacienților cu pneumonii nosocomiale au fost mai rezistente la AMO/AC și ceftriaxon versus lotul PCS. De remarcat că nici o tulpină bacteriana obținută de la pacienții cu pneumonii comunitare severe nu a manifestat antibioticorezistență la meropenem sau vancomicină.

**Tabelul 3.6 Antibioticorezistența tulpinilor izolate în PAÎM versus PC cu evoluție severă**

Agenții patogeni	PAÎM N=40 tulpini		PCS N=23 tulpini		p
	n	%	n	%	
AMO/AC	12	30	3	13,0	<b>0,01</b>
Cefuroxim	13	32,5	21	91,3	<b>0,002</b>
Ceftriaxon	14	35	5	21,7	<b>0,05</b>
Claritromicină	9	22,5	19	82,6	<b>0,0006</b>
Ciprofloxacină	7	17,5	14	60,9	<b>0,004</b>
Gentamicină	7	17,5	13	56,5	<b>0,008</b>
Meropenem	2	5	0	0	> 0,05
Vancomicină	1	2,5	0	0	> 0,05

### **3.5 Particularitățile pneumoniilor asociate îngrijirilor medicale specializate față de celelalte forme de pneumonii nosocomiale**

Caracteristicile clinico-evolutive și paraclinice ale lotului de pacienți cu PAÎM - 52 cazuri au fost contrapuse caracteristicilor respective ale grupului pacienților PNp/PAV - 58 cazuri. Cohorta PNp/PAV a fost deosebită prin frecvența mai mare a frisonului în acuzele pacienților și a semnelor clinice, precum suflul tubar patologic, tahipnee și obnubilarea conștienței. Subiecții lotului PNp/PAV au prezentat o evoluție mai gravă a pneumoniilor, care a fost marcată de numeroasele complicații, precum revărsatul lichidian pleural, pneumonie necrotizantă/abces pulmonar, SDRA, complicații septice și MODS, care au contribuit la o rată mai mare de deces printre acești pacienți comparativ cu pacienții PAÎM ( $p < 0,001$ ).

Nu au fost găsite diferențe majore în spectrul bacterian în cohortele comparate, cu excepția agenților *Acinetobacter spp.* și *Ps.aeruginosa*, care mai des au provocat PNp/PAV comparativ cu PAÎM (32,5% vs 10,7% și 42,5% vs 21,4% respectiv,  $p < 0,05$ ). La majoritatea preparatelor testate pentru sensibilitate agenții patogeni izolați de la subiecții cu pneumonii nosocomiale sau pneumonii asociate ventilației mecanice au avut o rată de antibioticorezistență semnificativ mai mare comparând cu agenții izolați de la subiecții cu PAÎM.

## **4. EVALUAREA ASPECTELOR EVOLUTIVE ALE PNEUMONIILOR NOSOCOMIALE**

### **4.1 Estimarea acurateței scorurilor prognostice în pneumoniile nosocomiale**

Rata mortalității prin pneumoniile nosocomiale rămâne una din cele mai înalte printre toate infecțiile nosocomiale și crește considerabil la pacienții care necesită ventilație mecanică invazivă. În literatura de specialitate există numeroase studii care au evaluat acuratețea de prognosticare a necesității aplicării VMI și a survenirii decesului a scorurilor prognostice care și-au confirmat eficiența pentru pacienții cu pneumoniile comunitare. În acest context aprecierea rolului prognostic al acestora a cuprins atât analiza fiecărui scor în parte, cât și compararea scorurilor între ele.

*Evaluarea aplicării scorurilor prognostice pentru estimarea necesității în ventilație mecanică invazivă*

Scorurile prognostice pentru estimarea necesității în ventilație mecanică au fost evaluate doar în cazul pacienților cu pneumoniile nosocomiale ce nu au fost cauzate de ventilație mecanică invazivă. În grupele de risc ale scorurilor CURB65, CRB65, PSI, SOAR, SCAP, SMART-COP, SMRT-CO și SCIP rata aplicării a VMI a avut o creștere progresivă și doar în cazul scorului IDSA/ATS toți pacienții care au necesitat aplicarea VMI au fost incluși în clasa cu risc înalt de evoluție severă a pneumoniei. La aplicarea scorului PSI pentru evaluarea necesității

aplicării ventilației mecanice invazive,  $AUC_{PSI}$  a constituit 0,80. Valoarea prag obținută a corespuns clasei corespunzătoare pneumoniei severe (PSI IV, 91-130 puncte) – sensibilitate 76,92%, specificitate 76%, valoare predictiv negativă 96,7%.

Scorul CURB65 a demonstrat o putere discriminatorie bună în cazul estimării necesității în VMI ( $AUC_{CURB65} = 0,79$ ). Totodată, valoarea prag obținută a scorului a corespuns clasei cu cel mai mic risc (1 punct). În același timp, compararea  $AUC_{CURB65}$  versus  $AUC_{PSI}$  nu a demonstrat diferențe statistic semnificative.

Valorile ale AUC în cazul scorului CRB65 la fel au fost modeste ( $AUC_{CRB65} = 0,74$ ), iar compararea cu scorurile amintite anterior nu au fost determinate diferențe statistic semnificative. Valoarea sensibilității ale scorului corespunzătoare pneumoniilor severe ( $CRB65 \geq 2$ ) este 0%.

Pentru scorul SOAR  $AUC_{SOAR}$  a constituit 0,71. Valoarea scorului cu sensibilitate și specificitate optimă a corespuns clasei 0 de risc a scorului (sensibilitatea 80,77%; specificitatea 58,67%). Pentru clasele corespunzătoare pneumoniei severe ( $SOAR \geq 1$ ) valorile sensibilității au constituit 58,82%. În comparație cu cele trei scoruri clasice, scorul SOAR nu a demonstrat o oarecare superioritate statistic semnificativă.

Scorul SCAP a demonstrat o putere discriminatorie bună în cazul estimării necesității în VMI ( $AUC_{SCAP} = 0,80$ ). Totodată, valoarea prag obținută a scorului a corespuns clasei cu risc mediu a acestuia – 10-19 puncte (sensibilitatea 85,29%; specificitatea 69,74%). De menționat că în cazul acestui scor diferențe semnificative au fost determinate doar la compararea valorilor AUC cu scorul SOAR.

Valorile AUC pentru încă două scoruri mai recent implementate au corespuns unei puteri discriminatorii bune ( $AUC_{SMRT-CO} = 0,83$ ;  $AUC_{SMART-COP} = 0,84$ ), pe când  $AUC_{IDSA/ATS}$  a fost doar 0,63.

La aplicarea scorului SCIP pentru evaluarea necesității în VMI,  $AUC_{SCIP}$  a constituit 0,7, iar valoarea prag obținută a corespuns clasei cu cel mai mic risc (sub 6 puncte) – sensibilitate 76,92%, specificitate 69,33%, valoare predictiv negativă 96,4%.

Statistic a fost confirmată superioritatea SMRT-CO și SMART-COP față de SOAR, SMRT-CO și SMART-COP față IDSA/ATS, dar și SMART-COP față de CRB65 și superioritatea statistică a scorurilor PSI, CURB65 și SCAP față de IDSA/ATS (Tabelul 4.1).

#### *Evaluarea aplicării scorurilor prognostice pentru estimarea survenirii decesului*

Comparând rata deceselor în grupele de risc ale scorurilor CRB65, CURB65, SMART-COP, PSI, SCAP, SMRT-CO, SOAR și SCIP, am observat creșterea progresivă a acesteia. Evaluarea scorului PSI în precizarea decesului a demonstrat o putere discriminatorie acceptabilă ( $AUC_{PSI} = 0,79$ ) iar valorile optime ale sensibilității și specificității (80% și 81,4% respectiv) au revenit clasei IV a scorului.

Scorul CURB65 a demonstrat o putere discriminatorie foarte bună în cazul aplicării pentru prognosticarea decesului ( $AUC_{CURB65} = 0,89$ ). Valoarea prag obținută a scorului corespunde clasei I a acestuia, iar în cazul alegerii ridicării valorii prag a scorului la clasele corespunzătoare pneumoniei severe ( $CURB65 > 3$ ) se observă o descreștere semnificativă a sensibilității (30%).

În cazul evaluării riscului de deces, scorul CRB65 a înregistrat cele mai bune valori ale  $AUC_{CRB65} = 0,90$ , pe când valoarea prag obținută a scorului corespunde clasei I a acestuia (0 puncte). Similar scorului CURB65, ridicarea valorii prag a scorului CRB65 la clasa III a acestuia ( $CRB65 \geq 2$ ) reduce semnificativ sensibilitatea – 35%. Compararea valorilor AUC a celor trei scoruri deja menționate nu a pus în evidență nici o diferență semnificativă.

AUC pentru scorul SOAR, în cazul aplicării la evaluarea probabilității de survenire a decesului, a fost foarte buna ( $AUC_{SOAR} = 0,87$ ) iar valorile înalte ale sensibilității și specificității (70% și 91,4% respectiv) au corespuns claselor cu risc înalt al scorului –  $SOAR \geq 1$ . Totodată, analiza comparativă a  $AUC_{SOAR}$  versus AUC a scorurilor clasice nu a confirmat superioritatea primului.



Scorurile validate mai recent au demonstrat o putere discriminatorie foarte bună ( $AUC_{SCAP}$ ,  $AUC_{SMRT-CO}$  și  $AUC_{SMART-COP}$  - 0,85 fiecare), excepția fiind scorul IDSA/ATS, care a demonstrat cea mai slabă putere discriminatorie la aplicarea pentru aprecierea riscului de deces ( $AUC_{IDSA/ATS}$  - 0,64). Nici unul din scorurile menționate nu au atins valorile prag corespunzătoare unei pneumonii severe. În același timp, în cazul scorurilor SCAP și SMRT-CO ridicarea pragului decizional la valorile scorului corespunzătoare clasei scorului cu risc sporit de evoluție severă a pneumoniei nu modifică acuratețea instrumentului prognostic, sensibilitatea, specificitatea și NPV menținându-se la valori foarte bune.

Valorile optime ale sensibilității și specificității ale scorului IDSA/ATS au revenit clasei cu risc scăzut de evoluție severă a pneumoniei. Ca și în cazul aprecierii necesității în ventilație mecanică, în cazul prognosticării survenirii decesului scorul IDSA/ATS a demonstrat o inferioritate a puterii discriminatorii față de toate scorurile analizate, atât cele clasice, cât și cele mai recent implementate.

Puterea discriminatorie a scorului SCIP în prognosticarea decesului a fost una acceptabilă ( $AUC_{SCIP}$  - 0,74), și totuși, la compararea AUC celelalte scoruri analizate au demonstrat o superioritate în puterea de a prezice evoluția nefastă a pneumoniilor. Excepția fiind scorul ATS/IDSA, care a demonstrat o inferioritate a puterii discriminatorii față de scorul SCIP (Tabelul 4.1).

**Tabelul 4.1 Compararea valorilor AUC a scorurilor evaluate (prezentarea valorilor p)**

	<b>IDSA/ATS</b>	<b>SOAR</b>	<b>SCAP</b>	<b>SMART COP</b>	<b>SMRT CO</b>	<b>CURB65</b>	<b>CRB65</b>	<b>PSI</b>	<b>SCIP</b>
<b>IDSA/ATS</b>		<i>0,1</i>	<b>0,001</b>	<b>0,0001</b>	<b>0,0001</b>	<b>0,005</b>	<i>0,06</i>	<b>0,0001</b>	<i>0,06</i>
<b>SOAR</b>	<b>0,0001</b>		<i>0,04</i>	<b>0,005</b>	<b>0,009</b>	<i>0,05</i>	<i>0,4</i>	<i>0,07</i>	<i>0,7</i>
<b>SCAP</b>	<b>0,0001</b>	0,6		<i>0,07</i>	<i>0,1</i>	<i>0,8</i>	<i>0,2</i>	<i>0,7</i>	<i>0,3</i>
<b>SMART COP</b>	<b>0,0001</b>	0,6	1		<i>0,9</i>	<i>0,1</i>	<b>0,04</b>	<i>0,6</i>	<i>0,09</i>
<b>SMRT CO</b>	<b>0,0001</b>	0,5	0,8	0,6		<i>0,3</i>	<i>0,05</i>	<i>0,6</i>	<i>0,08</i>
<b>CURB65</b>	<b>0,0001</b>	0,4	0,3	0,2	0,2		<i>0,1</i>	<i>0,6</i>	<i>0,4</i>
<b>CRB65</b>	<b>0,0001</b>	0,1	0,1	0,1	0,1	0,3		<i>0,1</i>	<i>0,9</i>
<b>PSI</b>	<b>0,0001</b>	0,5	0,3	0,2	0,2	0,9	0,6		<i>0,1</i>
<b>SCIP</b>	<b>0,02</b>	<b>0,01</b>	<b>0,03</b>	<b>0,03</b>	<b>0,03</b>	<b>0,008</b>	<b>0,002</b>	<b>0,02</b>	

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

#### **4.2 Estimarea acurateții scorurilor prognostice în diferite tipuri ale pneumoniilor nosocomiale**

Pentru evaluarea aplicabilității scorurilor prognostice în prezicerea survenirii decesului în diferite tipuri ale pneumoniilor nosocomiale, au fost suprapuse două loturi de subiecți: 58 pacienți cu PNp/PAV și 52 pacienți cu PAÎM. În lotul PNp/PAV majoritatea pacienților au fost atribuiți claselor cu risc sporit pentru deces, excepția fiind scorul CURB65, unde mai mulți subiecți au fost din clasa cu risc scăzut 26/58 (44,8%). Concomitent, în lotul PAÎM situația a fost inversă, numărul pacienților din clasele cu risc scăzut pentru deces depășind numărul pacienților din clasele cu risc înalt, excepția fiind scorul IDSA/ATS, unde mai mulți subiecți au fost atribuiți clasei cu risc înalt pentru evoluția fatală a bolii - 37/52 (71,2%).

Diferențele menționate s-au regăsit și în analiza comparativă a loturilor studiate. Astfel, numărul pacienților cu PAÎM cu risc scăzut pentru evoluția nefastă a bolii a fost semnificativ mai

mare în comparație cu numărul subiecților cu același risc din lotul PNp/PAV în toate scorurile prognostice: IDSA/ATS 28,8% vs 8,6% ( $p < 0,05$ ), SOAR 55,8% vs 34,5% ( $p < 0,05$ ), SCAP 61,5% vs 29,3% ( $p < 0,001$ ), SMART-CO 71,2% vs 41,4% ( $p < 0,05$ ), SMRT-CO 42,3% vs 15,5% ( $p < 0,05$ ), CURB65 67,3% vs 44,8% ( $p < 0,05$ ), CRB65 59,6% vs 34,5% ( $p < 0,05$ ) și PSI 51,9% vs 17,2% ( $p < 0,001$ ). Totodată, ponderea pacienților cu risc înalt și mediu pentru deces a fost mai mare în lotul PN+PAV *versus* lotul PAÎM: IDSA/ATS 91,4% vs 71,2% ( $p < 0,05$ ), SOAR 65,5% vs 44,2% ( $p < 0,05$ ), SCAP 24,1% vs 9,6% ( $p < 0,05$ ), SMART-COP 44,8% vs 21,1% ( $p < 0,05$ ), SMRT-CO 63,8% vs 34,6% ( $p < 0,05$ ), CURB65 38% vs 17,3% ( $p < 0,05$ ), CRB65 43% vs 19,2% ( $p < 0,05$ ) și PSI 51,8% vs 28,9% ( $p < 0,05$ ). Rata de deces în grupul PNp/PAV 28/58 (48,3%) a fost semnificativ mai mare în comparație cu lotul PAÎM 12/52 (25%),  $p < 0,05$ .

### **4.3 Evaluarea aplicării scorurilor prognostice pentru estimarea survenirii decesului în pneumoniile asociate îngrijirilor medicale specializate comparativ cu pneumoniile comunitare cu evoluție severă**

În ambele loturi ponderea cea mai mare a pacienților a revenit claselor cu risc scăzut pentru deces, excepția fiind scorul IDSA/ATS, unde majoritatea pacienților cu PAÎM 37/52 (71,2%) și PCS 34/48 (70,8%) au fost din clasele cu risc sporit pentru evoluția nefastă a bolii. Numărul pacienților cu PAÎM din clasele cu risc sporit pentru deces a fost mai mare față de numărul pacienților din grupul PCS din aceleași clase pentru scorul SMART-COP 21,1% vs 6,2% ( $p < 0,05$ ) și scorul PSI 28,9% vs 10,4% ( $p < 0,05$ ). Totodată numărul pacienților cu PCS în clasele cu risc mediu pentru evoluție nefastă a bolii a depășit numărul pacienților cu PAÎM din clasele respective pentru următoarele scoruri prognostice: SCAP 33,3% vs 9,6% ( $p < 0,05$ ) și SMART-COP 27,1% vs 7,7% ( $p < 0,05$ ). La fel nu au fost observate diferențe semnificative la compararea ratei de deces în diferite clase de severitate a scorurilor prognostice pentru subiecții din cohortele date. Excepția fiind scorurile SCAP și SMART-COP, unde numărul pacienților decedați din grupul PAÎM din clasa cu risc înalt pentru deces a fost mai mare comparativ cu numărul pacienților din aceeași clasă de risc decedați din grupul PCS 83,3% vs 36,5% și 66,6% vs 9% respectiv ( $p < 0,05$ ).

### **4.4 Predictorii evoluției nefavorabile a pneumoniilor nosocomiale**

#### *Predictorii evoluției fatale a pneumoniilor nosocomiale*

În cursul identificării factorilor de risc pentru evoluția fatală a bolii, lotul PN a fost divizat în două grupuri: supraviețuitori (S) – 70 pacienți și decedați (D) – 40 pacienți. Astfel, în grupul D au predominat subiecții vârstnici peste 65 ani, majoritatea dintre care au necesitat tratament în SATI. Voma, suflul tubar și ralurile ronflante, dereglări de conștiință precum confuzie și/sau obnubilare au marcat lotul pacienților decedați. Totodată subiecții din grupul D mai des au necesitat un suport ventilator invaziv prelungit. Analiza comparativă a parametrilor paraclinici a pus în evidență o frecvență mai mare, în cazurile soldate cu deces, a semnelor răspunsului inflamator a sângelui periferic – leucocitoză, deviere spre stânga a formulei leucocitare, VSH accelerat, dar și anemie și trombocitopenie.

Germenii multidrorezistenți au fost depistați în 2/3 cazuri a grupului pacienților decedați. Este de remarcat, că în cazul raportării numărului cazurilor cu flora MDR la numărul pacienților cu sputoculturi pozitive, rata mortalității în subgrupul celor decedați este semnificativ mai mare față de lotul subiecților care au supraviețuit.

Particularitățile imagistice a cazurilor finalizate cu deces au demonstrat severitatea leziunilor pulmonare din grupul D. La acești pacienți a predominat afectarea pulmonară bilaterală cu extinderea procesului inflamator în ariile medii și superioare și atingerea pleurală prin colecție lichidiană.

Majoritatea complicațiilor raportate au fost semnificativ mai frecvente în grupul D. La pacienții cu sfârșit letal mai des au fost documentate patologii concomitente, printre care patologii cardiovasculare (insuficiența cardiacă cronică și/sau hipertensiunea arterială) au fost prezente în 87,5% cazuri. Mai mulți pacienți din lotul acesta un acumulat mai mult de 6 puncte la calcularea SCIP, iar managementul cazurilor din grupul D mai frecvent a inclus tratamentul cu H2 blocatori, antacide, GCS până la stabilirea diagnosticului de pneumonie nosocomială și/sau pe parcursul internării în staționar, precum și aplicarea sondei nasogastrale.

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 pentru survenirea decesului la bolnavii cu pneumonii nosocomiale: vârsta înaintată a pacientului, dereglări de conștiință precum confuzie și/sau obnubilare, ventilație mecanică invazivă cu o durată de peste 48 ore, valorile crescute ale creatininei, înregistrarea scorului de peste 6 puncte la calcularea SCIP precum și afectarea pulmonară bilaterală confirmată prin radiografia toracelui (Tabelul 4.2). AUC a modelului logistic a constituit 0,93 (95% CI 0,86 – 0,97), ce indică spre eficiența înaltă de discriminare a cazurilor cu sfârșit letal.

**Tabelul 4.2 Factori de risc pentru survenirea decesului în pneumoniile nosocomiale**

	<b>Coefficient</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>95%CI</b>
Vârsta $\geq$ 65 ani	2,3	0,0019	10,9	2,4 - 49,5
Confuzie/obnubilare	1,7	0,0049	5,9	1,7 - 20,9
Durata VMI $\geq$ 48 ore	2,7	0,0003	15,4	3,4 – 69,2
Creatinina $>$ 2 norme	2,0	0,0126	7,6	1,5 - 37,3
Scorul SCIP $\geq$ 6 p.	2,0	0,0053	7,4	1,8 - 30,5
Afectare bilaterală	1,7	0,0114	5,6	1,4 - 21,5

*Predictorii necesității aplicării ventilației mecanice invazive*

În urma divizării coortei PN în baza criteriului de aplicare a ventilației mecanice invazive au fost obținute două loturi: ventilați (V) – 34 subiecți și neventilați (nonV) – 76 subiecți. Lotul pacienților ventilați nu a inclus subiecții cu pneumoniile nosocomiale asociate ventilației mecanice invazive (N=7). Majoritatea pacienților din grupul V au fost inițial internați într-o secție de profil chirurgical. Concomitent, subiecții din același lot mai des au raportat debutul acut al pneumoniei, însoțit de suflu tubar la examenul obiectiv al sistemului respirator și au avut dereglări de conștiință. Diferențe semnificative au fost evidențiate și în cazul parametrilor hematologici. Astfel, devierea spre stânga a formulei leucocitare de rând cu anemia și trombocitopenia au fost mai frecvente printre cazurile incluse în grupul subiecților ventilați. La fel printre subiecții care au necesitat ventilație mecanică invazivă sunt de remarcat creșterea semnificativ mai frecventă a valorilor transaminazelor serice, ureei, creatininei și a glicemiei.

De remarcat frecvență dublă a pneumoniilor nosocomiale cauzate de flora MDR înregistrate în cohorta V.

La subiecții din lotul ventilați leziunile pulmonare mai frecvent au avut localizare bilaterală și au fost mai extinse cu implicarea câmpurilor pulmonare superioare, deopotrivă cu afectarea pleurală exprimată prin colecție pleurală lichidiană. La fel, pot fi enumerate unele diferențe în managementul pacienților din grupul V. Astfel, în cazul acestora observăm administrarea mai frecventă a antacidelor, H2 blocatori sau glucocorticosteroizilor. Concomitent, un număr mai mare a subiecților lotului respectiv au suferit de BPOC. Majoritatea complicațiilor descrise în cohorta PN au fost semnificativ mai frecvente în grupul pacienților ventilați și, probabil secundar acestui fapt, rata decesului la acești pacienți a depășit de circa 3,5 ori rata decesului în lotul bolnavilor neventilați.

Toate variabile clinico-demografice și paraclinice, care au marcat diferența dintre grupurile pacienților ventilați și neventilați, au fost introduse într-un model logistic. Următoarele trei variabile au fost incluse în modelul generat (Tabelul 4.3). AUC a modelului obținut a constituit 0,95 (95% CI 0,88 – 0,97).

**Tabelul 4.3 Predictorii aplicării VMI la pacienții cu pneumonii nosocomiale**

	<b>Coefficient</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>95%CI</b>
Debutul acut	2,07	0,0221	7,9	1,3 - 47,05
Flora MDR	2,7	0,0013	16,3	2,9 - 89,8
Afectare bilaterală	2,4	0,0023	11,7	2,4 - 57,3

*Predictorii survenirii complicațiilor septice*

Survenirea complicațiilor septice la subiecții cohorței PN a servit drept criteriu pentru divizarea acestei în două loturi – SP (cu complicații septice) și nonSP (fără complicații septice) cu câte 26 și 84 subiecți respectiv. Subiecții la care evoluția bolii a fost complicată cu survenirea complicațiilor septice într-un număr mai mare de cazuri au fost primar internați în una din secțiile de profil chirurgical și au suportat una sau mai multe intervenții chirurgicale. La fel în aceste cazuri au fost mai frecvent documentate semne clinice sugestive pentru insuficiența respiratorie cu hipoxemie și semne de insuficiență cardiovasculară. Probabil secundar celor menționate mai sus, pacienții cu complicații septice mai des au necesitat îngrijire medicală mai îndelungată în SATI și au avut o frecvență mai mare de aplicare a VMI cu o durată de peste 48 ore. Leucocitoza cu devierea formulei leucocitare spre stânga, precum și modificările indicatorilor biochimici de bază (transaminaze, creatinina, uree, glicemie), de asemenea, au fost mai frecvente printre pacienții din lotul cu complicații septice, iar examenul bacteriologic pozitiv pentru flora MDR practic de trei ori a depășit același indicator la subiecții grupului SP față de grupul nonSP. Modificările radiologice au fost mai severe în lotul cu complicații septice și s-au manifestat printr-un număr mai mare de cazuri cu afectare pulmonară bilaterală, epanșamente pleurale lichidiene și o extindere mai mare a infiltratelor radiologice cu implicarea câmpurilor pulmonare medii și superioare. Concomitent pacienții din grupul SP mai des au înregistrat un scor mai mare de 6 puncte la calcularea SCIP și mai frecvent au raportat prezența a două sau mai multe comorbidități, cea mai frecventă fiind BPOC. Pacienții din lotul fără complicații septice mai des au suferit de insuficiență renală cronică. Severitatea bolii în grupul SP a condiționat managementul mai intensiv al acestor cazuri cu administrarea mai frecventă a combinațiilor de preparate antibacteriene, a H2 blocatorilor și antacidelor, precum și a GCS.

Caracteristicile distinctive ale celor două loturi (SP și nonSP) au fost introduse într-un model logistic. În rezultat rolul de factori de risc pentru survenirea complicațiilor septice le-au demonstrat valorile ridicate ale glicemiei și durata de peste 48 ore a VMI (Tabelul 4.4). Valoarea AUC pentru modelul obținut a constituit 0,95 (95% CI 0,89 – 0,98).

**Tabelul 4.4 Predictorii survenirii complicațiilor septice la subiecții cu pneumonii nosocomiale**

	<b>Coefficient</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>95%CI</b>
Durata VMI $\geq$ 48 ore	3,6	<0,0001	37,8	7,5 - 189,8
Hiperglicemii > 6 mmol/l	3,7	0,0061	43,9	2,9 - 657,0

## CONCLUZII GENERALE

1. Caracteristicile clinice, modificările parametrilor de laborator și manifestările radiologice în pneumoniile nosocomiale pot fi variate, dar majoritatea cazurilor pot fi încadrate în sindromul clinico-radiologic de consolidare pulmonară și în sindromul de impregnare infecțioasă. Pneumoniile nosocomiale pot evolua cu multiple complicații și au o rată înaltă de deces.
2. Pneumoniile nosocomiale pot fi cauzate de variați agenți patogeni, dar cu predominarea germenilor din grupul ESKAPE (*Ps.aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *K.pneumoniae*, *Enterobacter spp.* și *Staph.aureus*).
3. Există anumite deosebiri în etiologie între diferite subgrupuri ale pneumoniilor nosocomiale, ce țin de momentul instalării bolii și profilul secției, în care a fost contractată pneumonia. Deosebirile menționate sunt date de *Ps.aeruginosa*, care predomină în tabloul etiologic al PN cu debutul tardiv, PN dezvoltate în secțiile chirurgicale sau de terapie intensivă.
4. Cea mai mare rată de antibioticorezistență în PN o au agenții patogeni ai grupului ESKAPE. Gradul de sensibilitate bacteriană la preparatele antibacteriene variază în funcție de tipul pneumoniei nosocomiale, profilul secției și aplicare VMI. Evaluarea riscului de infectare cu germeni multidrogrezistenți prin instrumentele uzuale de precizie (SHORR, ALIBERTI, PARK, MA, PRINA, IDSA/ATS HCAP) poate subestima riscul acestor infecții, dar cu o probabilitate mai mică la aplicarea scorului SHINDO.
5. Spectrul etiologic al infecțiilor bacteriene secundare intraspitaliceși ale tractului respirator inferior la pacienții cu pneumoniile virale SARS-CoV-2 este similar cu cel al pneumoniilor nosocomiale prin prezența largă a germenilor „nosocomiali” (*K.pneumoniae*, *Ps.aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*), dar este marcat de rata mai mare a tulpinilor PDR.
6. S-a constatat o deosebire clinică (debut insidios, obnubilare, murmur vezicular diminuat), de laborator (leucocitoza, ureea majorată, hipoalbuminemia), dar și în manifestările radiologice (implicarea câmpurilor pulmonare superioare, afectare bilaterală și/sau multilobară) dintre pneumoniile nosocomiale asociate îngrijirilor medicale specializate și pneumoniile comunitare de evoluție severă, dar care nu sunt reflectate printr-o rată mai mare de deces printre pacienții cu aceste forme de PN comparativ cu PCS.
7. Ponderele germenilor „nosocomiali” în paleta etiologică a PAÎM este semnificativ mai mică versus pneumoniile PNp/PAV, dar considerabil mai mare comparativ cu PCS. Tulpinile bacteriene izolate de la pacienții cu PAÎM manifestă o rată de rezistență mai mare în comparație cu PCS, dar au o sensibilitate mai bună la antibacteriene versus celelalte forme de PN.
8. Factorii ce cresc riscul aplicării VMI la bolnavii cu pneumoniile nosocomiale sunt debutul acut al bolii, afectarea pulmonară bilaterală și prezența florei MDR. Șansele de deces la pacienții cu pneumonii nosocomiale sunt considerabil mai mari în cazul înregistrării: vârstei peste 65 ani, obnubilării conștiinței, duratei prelungite de VMI, valorilor majorate ale creatininei, scorului SCIP peste 6 puncte sau afectării pulmonare bilaterale la examenul radiologic.
9. Evaluarea gradului de severitate a pneumoniilor nosocomiale prin instrumentele prognostice uzuale (CURB 65, CRB 65, SOAR, SCAP, IDSA/ATS, SMART-COP și SCIP) comportă riscul subestimării gravității bolii, acesta fiind mai mic la aplicarea scorurilor PSI și SMRT-CO atât pentru evaluarea survenirii decesului, cât și în VMI.

## RECOMANDĂRI PRACTICE

1. În vederea elucidării situației epidemiologice reale, aplicarea metodologiei de supraveghere în sistem santinelă a pneumoniilor nosocomiale și a rezistenței microbiene.
2. Implementarea diferitor modalități de încurajare a personalului medical în cazul raportării pneumoniilor nosocomiale.
3. Introducerea sistemului de monitorizare a tulpinelor bacteriene izolate și evoluția antibioticorezistenței a acestora la nivelul fiecărei instituției medicale, precum și la nivelul secțiilor de diferite profiluri.
4. Instituirea programelor și formarea grupurilor de „*antibiotic stewardship*” (supraveghere supra administrării preparatelor antibacteriene) în fiecare instituție medicală.
5. Evaluarea pacienților cu pneumonii asociate îngrijirilor medicale specializate ca și grup separat de pneumonii, cu scopul de a evita administrarea abuzivă a preparatelor antibacteriene.
6. Includerea în Protocolul clinic național „Pneumonia nosocomială la adult” a scorurilor prognostice PSI și SMRT-CO pentru evaluarea evoluției nefaste în cazul acestor pneumonii.

## BIBLIOGRAFIE

1. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171(4), p. 388-416.
2. TABLAN, O.C., et al. *Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: recommendations of the CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee*. MMWR Recomm Rep, 2004, 53(RR-3), p. 1-36.
3. TORRES, A., EWIG, S. Nosocomial pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *European Respiratory Monograph*, 2011, 53, p. 159.
4. CHASTRE, J., FAGON, J.Y. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165, p. 867-903.
5. TORRES, A., AZNAR, R., GATELL, J.M. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis*, 1990, 142, p. 523-528.
6. *Supravegherea de Stat a Sănătății Publice în Republica Moldova*, in Print Caro, R. național, Editor. 2018, Centrul Național de Sănătate Publică: Chișinău, p. 50-53.
7. WHO *Urgent health challenges for the next decade*. 2021, <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
8. KALIL, A.C., 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*. Clin Infect Dis, 2016, 63(5), p. e61-e111.
9. TORRES, A., et al. *International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociacion Latinoamericana del Torax (ALAT)*. Eur Respir J, 2017, 50(3).
10. TORRES, A., et al. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective. *Intensive Care Med*, 2009, 35, p. 9-29.
11. POPESCU, G.Ș., et.al. *Consumul de antibiotice, Rezistența microbiană și Infecții Asociate Asistenței Medicale în România - 2018* CARMIAAM-ROMÂNIA, 2018, p. 68.
12. ЧУЧАЛИН, А.Г., ГЕЛЬФАНД, Б.Р. *Нозокомиальная пневмония у взрослых. Методические рекомендации*. Клини Микробиол Антимикроб Химиотер, 2009, 11: p. 100-142.
13. PRISACARI, V., *Epidemiologia infecțiilor nosocomiale. Infecția căilor respiratorii inferioare*. Ghid de Supraveghere și Control în Infecțiile Nosocomiale, 2009, 2, p. 64-68.
14. *American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies [consensus statement]*. Am J Respir Crit Care Med, 1996, 153, p. 1711-1725.
15. RICE, L.B. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *J Infect Dis*, 2008, 197(8), p. 1079-81.
16. RICE, L.B. Progress and challenges in implementing the research on ESKAPE pathogens. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2010, 31 Suppl 1, p. S7-10.
17. ALHAZZANI, W., et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med*, 2020, 48(6), p. e440-e469.

18. HUANG, C., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020, 395(10223), p. 497-506.
19. ZHOU, F., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020, 395(10229), p. 1054-1062.
20. BOTNARU, V., RUSU, D. *Protocolul clinic național Pneumonia comunitară la adult PCN-3*. 2020, Chișinău.
21. SHORR, A.F., et al. Prediction of infection due to antibiotic-resistant bacteria by select risk factors for health care-associated pneumonia. *Arch Intern Med*, 2008, 168(20), p. 2205-10.
22. ALIBERTI, S., et al. Stratifying risk factors for multidrug-resistant pathogens in hospitalized patients coming from the community with pneumonia. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(4), p. 470-8.
23. PARK, S. C., et al. Validation of a scoring tool to predict drug-resistant pathogens in hospitalised pneumonia patients. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2013, 17(5), p. 704-9.
24. SHINDO, Y., et al. Risk factors for drug-resistant pathogens in community-acquired and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188(8), p. 985-95.
25. MA, H. M., et al. Development and validation of a clinical risk score for predicting drug-resistant bacterial pneumonia in older Chinese patients. *Respirology*, 2014, 19(4), p. 549-55.
26. PRINA, E., et al. Risk factors associated with potentially antibiotic-resistant pathogens in community-acquired pneumonia. *Ann Am Thorac Soc*, 2015, 12(2), p. 153-60.
27. LIM, W. S., et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*, 2003, 58(5), p. 377-82.
28. BAUER, T. T., et al. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J Intern Med*, 2006, 260(1), p. 93-101.
29. MENDELL, L.A., et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*, 2007, 44, p. S27-72.
30. FINE, M.J., et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*, 1997, 336(4), p. 243-50.
31. ESPANA, P.P., et al. Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 174(11), p. 1249-56.
32. MYINT, P.K., et al. Severity assessment criteria recommended by the British Thoracic Society (BTS) for community-acquired pneumonia (CAP) and older patients. Should SOAR (systolic blood pressure, oxygenation, age and respiratory rate) criteria be used in older people? A compilation study of two prospective cohorts. *Age Ageing*, 2006, 35(3), p. 286-91.
33. CHARLES, P.G.P., et al. SMART-COP: A Tool for Predicting the Need for Intensive Respiratory or Vasopressor Support in Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis*, 2008, 47, p. 375-384.
34. PUGIN, J., et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis*, 1991, 143(5 Pt 1), p. 1121-9.
35. *Logistic regression: A primer*. Sage University Papers Series on Quantitative Applications in the Social Sciences, Thousand Oaks, CASage Publications, 2000, p. 07-132.
36. HANLEY, J.A., MCNEIL, B.J. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology*, 1983, 148(3), p. 839-43.



## LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE LA TEMA TEZEI

- **Monografii colective**

1. BOTNARU V., RUSU D., TOMA C., et al. Capitolul Pneumoniile nosocomiale. În: Pneumoniile. Chișinău, Tipografia centrală, 2010, 352 p. ISBN 978-9975-78-884-7.

- **Articole în reviste științifice internaționale cotate SCOPUS și EBSCO**

1. ALIBERTI S., REYES L.F., FAVERIO, P., SOTGIU G., DORE S., RODRIGUEZ A.H., SONI N.J., RESTREPO M.I., GLIMP INVESTIGATORS BROCOVSCHII V., RUSU D., TOMA C. Global initiative for meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia (GLIMP): an international, observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2016, 16(12), pp. 1364-1376. ISSN 1473-3099. (IF 27,516)
2. CARUGATI M., ALIBERTI S., REYES L.F., FRANCO SADUD R., IRFAN M., PRAT C., SONI N.J., FAVERIO P., GORI A., BLASI F., RESTREPO M.I. GLIMP investigators BROCOVSCHII V., RUSU D., TOMA C. Microbiological testing of adults hospitalised with community-acquired pneumonia: an international study. *ERJ Open Res.* 2018, 4(4), 00096-2018. ISSN 2312-0541. (H index 11)
3. RESTREPO M.I., BABU B.L., REYES L.F., CHALMERS J.D., SONI N.J., SIBILA O., FAVERIO P., CILLONIZ C., RODRIGUEZ-CINTRON W., ALIBERTI S.; GLIMP Study Group BROCOVSCHII V., RUSU D., TOMA C. Burden and risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* community-acquired pneumonia: a multinational point prevalence study of hospitalised patients. În *Eur Respir J.* 2018, 52(2), 1701190. ISSN 1399-3003. (IF 12,242).
4. ALIBERTI S., COOK G.S., BABU B.L., REYES L.F., GLIMP STUDY GROUP BROCOVSCHII V., RUSU D., TOMA C. International prevalence and risk factors evaluation for drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. În *J Infect.* 2019, 79(4), pp. 300-311. ISSN: 0163-4453. (IF 5,099).
5. VILLAFUERTE D., ALIBERTI S., SONI N.J., FAVERIO P., GLIMP Investigators BROCOVSCHII V., RUSU D., TOMA C. Prevalence and risk factors for *Enterobacteriaceae* in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. În *Respirology.* 2020, 25(5), pp. 543-551, doi: 10.1111/resp.13663. ISSN 1323-7799. (IF 4,756).

- **Articole în reviste științifice din Registrul Național al revistelor de profil**

- **Categoria B**

1. BOTNARU V., TOMA C., RUSU D., MUNTEANU O., BROCOVSCHII V. Profilul microbiologic și antibioretistența în pneumoniile nosocomiale la nivelul instituției medicale republicane. În *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină.* Materialele Conferinței Naționale în Medicină Internă în Republica Moldova cu participare internațională, Chișinău, 19-20 mai 2011, 2, p.83. ISSN 1729-8687.
2. RUSU D., PISARENCO S., BROCOVSCHII V., TOMA C., CHESOV D., BOTNARU V. Analiza cauzelor de deces prin pneumonie în Republica Moldova. Conferință științifică consacrată 80 de ani de la nașterea Medicului Emerit Chiril Draganiuc (culegere de articole): Actualități în etiologia, patogenia, profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice. Chișinău, 27 aprilie 2011, p. 79-85. ISBN: 978-9975-62-289-9.
3. BOTNARU V., TOMA C., RUSU D., POPA S., MELNIC V., BROCOVSCHII V. Aspecte etiologice și de rezistență microbiană în pneumoniile nosocomiale. În *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2011, 3(31). pp. 273-275. ISSN 1857-0011.
4. TOMA C. Rolul factorilor de risc în evoluția pneumoniilor nosocomiale. În *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2016, 1(50), pp. 101-104. ISSN 1857-0011.
5. TOMA C., RUSU D., BOTNARU V. Unele aspecte etiologice și de antibioticorezistență

ale pneumoniilor asociate îngrijirilor medicale specializate. În *Arta Medica*, Materialele Congresului consacrat Aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu” cu participare internațională, Chișinău, 3(76), 2020, p. 23-27, ISSN 1810-1852.

6. BOTNARU V., RUSU D., TOMA C. Co-infecțiile bacteriene pulmonare și antibioticorezistența în SARS-CoV-2: coalescența sumbră a lumii post-COVID-19. În *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, Materialele Conferinței Științifice consacrată aniversării a 90 de ani de la nașterea Medicului Emerit Chiril Draganiuc, 2021, 1(69), pp. 110-116, ISSN 1857-0011.
- **Materiale / teze la forurile științifice/conferințe internaționale (peste hotare)**
    1. BOTNARU V., TOMA C., RUSU D., BROCOVSCHII V. When the community-acquired pneumonia „shifts” to a health care-associated pneumonia: report of a case. In the XIX-th session of the balkan medical days and the second congress of emergency medicine of the Republic of Moldova on 22th-24th September 2013, p.66. ISSN 0041-6940.
    2. TOMA C. Etiologia pneumoniilor nosocomiale – un trend comun sau.... În *Lucrările Congresului Societății Române de Pneumologie CD*, Sibiu, 2014 (publicație electronică).
    3. RESTREPO M., PASCUAL S., CORRAL J.M., CARUGATI M., GLIMP Investigators BROCOVSCHII V., RUSU D., TOMA C. Anti-Pseudomonas antibiotic use for hospitalized patients with community-acquired pneumonia. În *Eur Respir J. abstracts of ERS International Congress 2020*, 56, 3094. DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.3094
  - **Materiale / teze la forurile științifice/conferințe internaționale în republică**
    1. TOMA C. Nosocomial pneumonia: aetiological agents in different departments of one hospital. In *Abstract book of the 5th International Medical Congress for Students and Young Doctors MEDESPERA*, Chișinău, 2014, p.140.
    2. IOSIP N., BARCARI A., TOMA C. The risk factors important for non-ICU nosocomial pneumonia. In *Abstract book of the 5th International Medical Congress for Students and Young Doctors MEDESPERA*, Chișinău, 2014, p.122-123.
  - **Materiale / teze la forurile științifice/conferințe cu participare internațională**
    1. BOTNARU V., TOMA C., RUSU D. Profilul microbiologic și antibioretistența în pneumoniile nosocomiale la nivelul instituției medicale republicane. În *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, 2(2). Materialele Conferinței Naționale în Medicină Internă în Republica Moldova cu participare internațională, Chișinău, 19-20 mai 2011, p. 83-84. ISSN 1729-8687.
    2. TOMA C. Predictorii evoluției nefaste în pneumoniile nosocomiale. *Abstract book*. Materialele Congresului consacrat Aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu” cu participare internațională, Chișinău, 21-23 octombrie 2020, p. 305.
    3. TOMA C., RUSU D., BOTNARU V. Unele aspecte etiologice și de antibioticorezistență ale pneumoniilor asociate îngrijirilor medicale specializate. *Abstract book*. Materialele Congresului consacrat Aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu” cu participare internațională, Chișinău, 21-23 octombrie 2020, p. 306.
    4. BOTNARU V., RUSU D., BROCOVSCHII V., TOMA C. Eficiența scorurilor prognostice în evaluarea pneumoniilor nosocomiale. Materialele conferinței de pneumologie INSPiR, ediție virtuală „*Pneumologia altfel – progrese, previziuni și provocări contemporane*”, Iași, 8-11 iunie 2021, p.8

## LUCRĂRI ȘTIINȚIFICO-METODICE ȘI DIDACTICE

- **Indicații / îndrumări metodice**

1. BOTNARU V., RUSU D., CORLĂTEANU A., CHESOV D., BROCOVSCHII V., **TOMA C.** Actualități în diagnosticul și tratamentul infecțiilor respiratorii inferioare nespecifice. Îndrumare metodică. Chișinău, 2013. 110 p. ISBN 978-9975-113-40-3.
- **Protocole clinice**
    1. BOTNARU V., RUSU D., **TOMA C.** „Pneumonia nosocomială la adult – protocolul clinic național”. Chișinău, 2020.

## ADNOTARE

**Toma Cristina “Particularitățile etiologice, clinico-epidemiologice și de management ale pneumoniilor nosocomiale de nivelul instituției medicale republicane”,  
teză de doctor în științe medicale,  
Chișinău, 2021.**

**Structura tezei:** teza este expusă pe 136 pagini text de bază ce include introducere, 5 capitole și concluzii. Lucrarea citează 330 surse bibliografice, fiind ilustrată prin 61 tabele, 11 figuri și 2 anexe. Rezultatele obținute sunt publicate în 22 lucrări științifice.

**Cuvinte cheie:** pneumonie nosocomială, antibioticoresistență bacteriană, germeni multidrorezistenți, scoruri prognostice, factori prognostici, pneumonie asociată îngrijirilor medicale specializate.

**Domeniul de studiu:** 321.07 - Ftiziopneumologie.

**Scopul studiului:** evaluarea aspectelor etiologice și clinico-evolutive ale pneumoniilor nosocomiale la nivelul unei instituții medicale republicane terțiare.

**Obiectivele studiului:** Studiarea aspectelor tabloului clinic și de evoluție a pneumoniilor nosocomiale la nivelul instituției medicale republicane terțiare; Elucidarea structurii etiologice, analiza antibioticoresistenței microbiene și evaluarea utilității aplicării scorurilor de prezicere a infecției MDR în pneumoniile nosocomiale; Analiza tabloului etiologic și antibioticoresistenței în infecțiile bacteriene secundare intraspitalicești ale tractului respirator inferior la pacienții cu pneumoniile virale SARS-CoV-2; Evidențierea particularităților etiologice și clinico-evolutive ale pneumoniilor nosocomiale asociate îngrijirilor medicale specializate; Identificarea factorilor prognostici pentru evoluția nefavorabilă a pneumoniilor nosocomiale și evaluarea eficienței aplicării scorurilor predictive uzuale în pneumoniile nosocomiale.

**Noutatea și originalitatea științifică:** în premieră pentru Republica Moldova a fost analizat spectrul etiologic și de antibioticoresistență în PN de nivelul instituției medicale terțe; a fost evaluată utilitatea în cadrul PN a unor instrumente prognostice ale evoluției nefavorabile, dar și a unor scoruri pentru prezicerea infecției MDR, a fost analizat tabloul etiologic și antibioticoresistența germenilor patogeni în infecțiile bacteriene secundare intraspitalicești ale tractului respirator inferior la pacienții cu pneumoniile virale SARS-CoV-2.

**Problema științifică soluționată în teză:** rezultatele studiului au condus la elaborarea unui set de principii practice, ce permit evidențierea subiecților cu risc crescut pentru evoluția nefavorabilă a bolii și infectarea cu flora bacteriană multidrorezistentă.

**Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării:** evaluarea particularităților clinico-evolutive ale PN a permis recomandarea criteriilor pentru selectarea cazurilor cu potențial crescut de evoluție nefavorabilă a bolii, cu scop de modificare a tratamentului antibacterian și asigurare volumului complet de îngrijiri intensive necesare. Datele privitor la structura etiologică și antibioticoresistenței în cazul acestor pneumonii, obținute în lucrare, argumentează necesitatea implementării sistemului de control asupra administrării antibioticelor de spectru larg.

**Implementarea rezultatelor științifice:** recomandările metodice sunt utilizate în secția Consultativă și în secția Ftiziopneumologie a IFP “Chiril Draganiuc”, de asemenea în secția Terapie generală cu Alergologie a IMSP SCR “Timofei Moșneaga”, 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 Тома Кристина «Этиологические, клинко-эпидемиологические и терапевтические особенности нозокомиальных пневмоний на уровне республиканского медицинского учреждения», диссертация на соискание научной степени доктора медицины, Кишинев, 2021.**

**Структура диссертации:** диссертация изложена на 136 страницах, включает введение, 5 глав и выводы. Библиография состоит из 330 источников. Материалы диссертации проиллюстрированы 61 таблицей, 11 рисунками и 2 приложениями. По теме диссертации опубликовано 22 научные работы.

**Ключевые слова:** нозокомиальная пневмония, бактериальная антибиотикорезистентность, бактерии с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ), прогностические шкалы, прогностические факторы, пневмония, ассоциированная с оказанием медицинской помощи.

**Область исследования:** 321.07 - Фтизиопульмонология.

**Цель исследования:** оценить этиологические и клинко - эволюционные аспекты внутрибольничных пневмоний на уровне третичного республиканского медицинского учреждения.

**Задачи исследования:** Изучение аспектов клинической картины и течения внутрибольничных пневмоний на уровне третичного республиканского медицинского учреждения; Выяснение этиологической структуры, анализ антибиотикорезистентности и оценка целесообразности применения оценочных шкал ШЛУ-инфекции при нозокомиальных пневмониях; Анализ этиологической картины и антибиотикорезистентности при вторичных внутрибольничных бактериальных инфекциях нижних дыхательных путей у больных вирусной пневмонией SARS-CoV-2; Выявление этиологических и клинко-эволюционных особенностей внутрибольничных пневмоний, ассоциированных с оказанием медицинской помощи; Выявление прогностических факторов неблагоприятного развития внутрибольничных пневмоний и оценка эффективности применения прогностических шкал при внутрибольничных пневмониях.

**Научная новизна и оригинальность:** впервые проанализирован этиологический спектр и бактериальная антибиотикорезистентность при НП на уровне третичного республиканского медицинского учреждения в Республике Молдова; оценена целесообразность применения прогностических шкал неблагоприятного исхода при НП, а также эффективность применения некоторых недавно разработанных шкал ШЛУ-инфекции; изучена этиологическая картина и антибиотикорезистентность при вторичных внутрибольничных бактериальных инфекциях нижних дыхательных путей у больных вирусной пневмонией SARS-CoV-2.

**Решенная научная проблема** состоит в том, что на основе полученных новых данных разработана система мер по выявлению субъектов с высоким риском неблагоприятного развития заболевания и риском инфицирования бактериальной флорой с широкой лекарственной устойчивостью.

**Теоретическая значимость и практическое применение:** оценка клинко-эволюционных особенностей НП позволила рекомендовать критерии отбора случаев с высоким риском неблагоприятного развития заболевания, с целью изменить антибактериальное лечение и обеспечить полный объем необходимой интенсивной терапии. Полученные данные об этиологической структуре и антибактериальной устойчивости при нозокомиальных пневмониях, диктуют необходимость внедрения системы по контролю над назначением антибактериальных препаратов широкого спектра действия.

## SUMMARY

**Toma Cristina „Etiological, clinical-epidemiological and management peculiarities of nosocomial pneumonia at the level of the republican medical institution”,  
PhD thesis in medicine,  
Chisinau, 2021.**

**Thesis structure:** the thesis is written on 136 pages of main text, which includes introduction, five chapters and conclusions. The manuscript cites 330 bibliographic references, and is illustrated by 61 tables, 11 figures and 2 annexes. The thesis results are published in 22 scientific papers.

**Keywords:** nosocomial pneumonia, antibiotal resistance, multidrugresistant bacteria, prognostic scores, prognostic factors, healthcare-associated pneumonia.

**Domain of study:** 321-07 - Phthisiopneumology.

**Goal of the research:** evaluation of the etiology, clinical manifestations and evolution of nosocomial pneumonia at the level of a tertiary republican medical institution.

**Objectives of research:** To investigate clinical manifestations and evolution of nosocomial pneumonia at the level of the republican tertiary medical institution; To elucidate etiological structure, antibiotal resistance and to assess the efficiency of the predictive scores for MDR infection in nosocomial pneumonia; To investigate etiological features and antibiotal resistance in secondary in-hospital bacterial infections of the lower respiratory tract in patients with SARS-CoV-2 viral pneumonia; To highlight etiology, clinical manifestations and evolution peculiarities of healthcare-associated pneumonia; To identify prognostic factors for the unfavorable evolution of nosocomial pneumonias and to assess the efficiency of the predictive scores in nosocomial pneumonia.

**Novelty and originality of the research:** for the first time for the Republic of Moldova, was done an analysis of etiology and antibiotal resistance in NP at the level of the third medical institution; were assessed some prognostic tools of the unfavorable evolution in NP and were assessed some recently developed scores for predicting MDR infection; the etiology and antibiotal resistance in secondary in-hospital bacterial infections of the lower respiratory tract in patients with SARS-CoV-2 viral pneumonia were evaluated.

**Scientific problem addressed:** the results of the research led to elaboration of a set of practical principles, which allow to focus on subjects at high risk for the unfavorable evolution of the disease and at risk for the multidrug-resistant infection.

**Theoretical importance of the research and applied value:** the assessment of clinical features and evolution of nosocomial pneumonia allowed to recommend some criteria for selecting cases with high risk of unfavorable evolution of the disease, in order to modify the antibiotal treatment and to ensure the necessary volume of care. The obtained data regarding the etiological structure and antibiotal resistance in this pneumonia, argue the necessity of an control system over the prescription of broad spectrum antibiotics.

**TOMA CRISTINA**

**PARTICULARITĂȚILE ETIOLOGICE,  
CLINICO-EPIDEMIOLOGICE ȘI DE MANAGEMENT  
ALE PNEUMONIILOR NOSOCOMIALE DE NIVELUL  
INSTITUȚIEI MEDICALE REPUBLICANE**

**321.07 - FTIZIOPNEUMOLOGIE**

**Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale**

---

Aprobat spre tipar: 26.10.2021  
Hârtie ofset. Tipar digital  
Coli de tipar: 2,1

Formatul hârtiei A4  
Tiraj 50 ex.  
Comanda nr. 22

---

Tipografia „PRINT - CARO”,  
Str. Astronom Nicolae Donici 14 mun. Chișinău MD-2049  
tel.( 022 ) 85-33-86