

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII 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

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:

Botnaru Victor,
doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar

Consultant științific:

Balica Ion,
doctor habilitat în științe medicale,
conferențiar universitar

Autorul:

Toma Cristina

CHIȘINĂU, 2021

© Toma Cristina, 2021

CUPRINS

ADNOTARE	5
АННОТАЦИЯ.....	7
SUMMARY	9
LISTA TABELELOR	11
LISTA FIGURILOR	14
LISTA ABREVIERILOR	15
INTRODUCERE.....	18
1. PNEUMONIILE NOSOCOMIALE – ASPECTE CLINICE ȘI EVOLUTIVE	23
1.1 Aspecte epidemiologice	23
1.2 Etiologia pneumoniilor nosocomiale	25
1.3 Elemente de patogenie și factorii de risc.....	28
1.4 Manifestările clinico-paraclinice și aspecte evolutive în pneumoniile nosocomiale	32
1.5 Predictorii evoluției fatale	37
1.6 Pneumoniile nosocomiale asociate îngrijirilor medicale specializate.....	39
1.7 Problema antibioticorezistenței în pneumoniile nosocomiale.....	41
1.8 Rolul florei bacteriene secundare în evoluția pneumoniilor virale COVID-19	44
1.9 Concluzii la capitolul 1	47
2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE	48
2.1 Metoda de formare a lotului de pneumonii nosocomiale.....	48
2.2 Modalitatea de colectare a datelor.....	51
2.3 Metode de prelucrare statistică.....	59
2.4 Concluzii la capitolul 2	60
3. CARACTERISTICA CLINICO-PARACLINICĂ, ASPECTE ETIOLOGICE ȘI DE ANTIBIOTICOREZISTENȚĂ ALE PNEUMONIILOR NOSOCOMIALE	61
3.1. Caracteristica generală a pacienților cu PN.....	61
3.2 Caracteristica etiologică și aspecte de antibioticorezistență în pneumoniile nosocomiale.....	70
3.3 Profilul etiologic și de antibioticorezistență al co-infecțiilor bacteriene intraspitalești în pneumoniile virale SARS-CoV-2.....	81
3.4 Particularitățile pneumoniilor nosocomiale asociate îngrijirilor medicale față de pneumoniile comunitare cu evoluție severă	87
3.5 Particularitățile pneumoniilor asociate îngrijirilor medicale specializate față de celelalte forme de pneumonii nosocomiale.....	91

3.6 Concluzii la capitolul 3	94
4. EVALUAREA ASPECTELOR EVOLUTIVE ALE PNEUMONIILOR NOSOCOMIALE	96
4.1 Estimarea acurateții scorurilor prognostice în pneumoniile nosocomiale.....	96
4.2 Estimarea acurateții scorurilor prognostice în diferite tipuri ale pneumoniilor nosocomiale.....	101
4.3 Evaluarea aplicării scorurilor prognostice pentru estimarea survenirii decesului în pneumoniile asociate îngrijirilor medicale specializate comparativ cu pneumoniile comunitare cu evoluție severă	106
4.4 Predictorii evoluției nefavorabile a pneumoniilor nosocomiale	107
4.5 Concluzii la capitolul 4	119
5. SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE.....	120
5.1 Limitele studiului	133
CONCLUZII GENERALE.....	134
RECOMANDĂRI PRACTICE	136
REFERINȚE BIBLIOGRAFICE	137
ANEXE.....	162
Anexa 1. Tabele statistice.....	162
Anexa 2. Acte de implementare	174
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	177
CURRICULUM VITAE	178

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 89 tabele, 11 figuri și 2 anexe. Rezultatele obținute sunt publicate în 22 lucrări științifice.

Cuvinte cheie: pneumonie nosocomială, antibioticorezistență bacteriană, germeni multidrogrezistenți, 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: Studierea aspectelor tabloului clinic și de evoluție a pneumoniilor nosocomiale la nivelul instituției medicale republicane terțiare; Elucidarea structurii etiologice, analiza antibioticorezistenței microbiene și evaluarea utilității aplicării scorurilor de prezicere a infecției MDR în pneumoniile nosocomiale; Analiza tabloului etiologic și antibioticorezistenței 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 antibioticorezistență 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 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: 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 multidrogrezistentă.

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 antibioticorezistenței 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 IMSP 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, клинико-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 опубликованы 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 клинико - 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 клинико-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 клинико-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 antibiomatic treatment and to ensure the necessary volume of care. The obtained data regarding the etiologic structure and antibiomatic resistance in this pneumonia, argue the necessity of an control system over the prescription of broad spectrum antibiotics.



LISTA TABELELOR

Tabelul 2.1 Modalitatea de calcul a scorurilor SHORR, ALIBERTI, PARK, SHINDO, MA, PRINA, IDSA/ATS HCAP.....	54
Tabelul 2.2 Modalitatea de calcul a scorurilor IDSA/ATS, SCAP, SMART-COP, SMRT-CO, SOAR, SCIP.....	57
Tabelul 3.1 Distribuția pe secții a pacienților cohorței PN (N=110).....	60
Tabelul 3.2 Distribuția cohorței PN după grupurile de vârstă și gen.....	61
Tabelul 3.3 Rata comorbidităților la subiecții cohorței PN (N=110).....	61
Tabelul 3.4 Simptomele prezentate de subiecții cohorței PN (N=110).....	62
Tabelul 3.5 Semnele fizice prezentate la debutul bolii la subiecții cohorței PN (N=110).....	63
Tabelul 3.6 Modificările radiologice la subiecții cohorței PN (N=110).....	63
Tabelul 3.7 Modificările hematologice la subiecții cohorței PN (N=110).....	64
Tabelul 3.8 Modificările ale indicelor biochimici în cohorta PN (N=110).....	65
Tabelul 3.9 Grupele de preparate ABT administrate pacienților până la și după stabilirea diagnosticului de PN.....	68
Tabelul 3.10 Rata complicațiilor la subiecții cohorței PN (N=110).....	69
Tabelul 3.11 Spectrul germenilor izolați la subiecții cohorței PN (N=72).....	70
Tabelul 3.12 Rata tulpinilor bacteriene în grupele ESKAPE și non-ESKAPE.....	71
Tabelul 3.13 Asocierile bacteriene observate la pacienții cu PN (N=40).....	71
Tabelul 3.14 Germenii bacterieni izolați în grupurile SATI/non SATI.....	72
Tabelul 3.15 Germenii bacterieni izolați la pacienții ventilați/nonventilați.....	72
Tabelul 3.16 Germenii bacterieni izolați în grupurile pacienților din secțiile chirurgicale/nonchirurgicale.....	72
Tabelul 3.17 Germenii bacterieni izolați în PN precoce/PN tardive.....	73
Tabelul 3.18 Germenii bacterieni izolați la pacienții decedați/supraviețuitori.....	75
Tabelul 3.19 Spectrul agenților patogeni cu antibioticorezistență din grupele ESKAPE și non-ESKAPE.....	77
Tabelul 3.20 Antibioticorezistența tulpinilor ESKAPE comparativ cu tulpinile non-ESKAPE.....	77
Tabelul 3.21 Antibioticorezistența tulpinilor din secțiile medicale versus chirurgicale.....	78
Tabelul 3.22 Antibioticorezistența tulpinilor bacteriene izolate de la pacienții din SATI versus pacienții non SATI.....	79
Tabelul 3.23 Antibioticorezistența tulpinilor bacteriene obținute în loturile pacienților	

ventilați versus non ventilați.....	79
Tabelul 3.24 Antibioticorezistența tulpinilor bacteriene izolate de la pacienții decedați versus supraviețuitori.....	80
Tabelul 3.25 Structura etiologică a co-infecțiilor bacteriene pulmonare intraspitalicești în lotul COVID-19 (85 tulpini).....	81
Tabelul 3.26 Germenii bacterieni izolați în grupurile PN versus COVID-19.....	81
Tabelul 3.27 Spectrul germeilor multidrogrezistenți izolați la subiecții cohorței PN.....	83
Tabelul 3.28 Rata tulpinilor bacteriene izolate în grupurile cu MDR versus non MDR.....	83
Tabelul 3.29 Rata infectării cu germeni MDR în diferite clase de risc ale scorurilor de prognostic evaluate la subiecții cohorței PN.....	85
Tabelul 3.30 Compararea valorilor AUC a scorurilor de prezicere a infectării cu germeni MDR (prezentarea valorilor p).....	86
Tabelul 3.31 Caracteristicile clinice ale cohortelor PAÎM versus PC cu evoluție severă.....	87
Tabelul 3.32 Caracteristicile imagistice, de laborator și evolutive ale cohortelor PAÎM versus PCS.....	89
Tabelul 3.33 Analiza comparativă a tabloului etiologic a cohortelor PAÎM versus PCS.....	90
Tabelul 3.34 Antibioticorezistența tulpinilor izolate în PAÎM versus PCS.....	90
Tabelul 3.35 Analiza comparativă a unor aspecte clinice în cohortele PAÎM versus PNp/PAV.....	90
Tabelul 3.36 Caracteristicile imagistice, de laborator și evolutive ale cohortelor PAÎM versus PNp/PAV.....	91
Tabelul 3.37 Spectrul agenților patogeni în diferite tipuri de PN.....	91
Tabelul 3.38 Antibioticorezistența tulpinilor bacteriene în PNp/PAV comparativ cu tulpinile bacteriene în PAÎM.....	92
Tabelul 4.1 Rata mortalității și necesității VMI în diferite clase de risc ale scorurilor de severitate evaluate la subiecții cohorței PN.....	97
Tabelul 4.2 Compararea valorilor AUC a scorurilor evaluate (prezentarea valorilor p).....	98
Tabelul 4.3 Evaluarea mortalității în diferite clase ale scorurilor de severitate la subiecții cohortelor PNp/PAV versus PAÎM.....	102
Tabelul 4.4 Evaluarea mortalității în diferite clase ale scorurilor de severitate la subiecții cohortelor PAÎM versus PCS.....	106
Tabelul 4.5 Caracteristicile clinice distinctive ale subiecților cu pneumonii nosocomiale decedați versus supraviețuitori.....	107

Tabelul 4.6 Caracteristicile radiologice distinctive ale subiecților cu pneumonii nosocomiale decedați versus supraviețuitori.....	108
Tabelul 4.7 Caracteristicile managementului și rata complicațiilor în cazurile de pneumonii nosocomiale finalizate cu deces versus supraviețuitori.....	108
Tabelul 4.8 Factori de risc pentru survenirea decesului în pneumoniile nosocomiale.....	109
Tabelul 4.9 Caracteristicile clinice și de laborator ce au diferențiat subiecții cu pneumonii nosocomiale ventilați versus cei neventilați.....	110
Tabelul 4.10 Caracteristicile radiografice distinctive ale subiecților cu pneumonii nosocomiale ventilați versus neventilați.....	110
Tabelul 4.11 Diferențele în management a cazurilor de pneumonii nosocomiale ventilate versus non ventilate.....	111
Tabelul 4.12 Predictorii aplicării VMI la pacienții cu pneumonii nosocomiale.....	112
Tabelul 4.13 Caracteristicile clinice și de laborator distinctive ale subiecților cu pneumonii nosocomiale cu complicații septice.....	112
Tabelul 4.14 Caracteristicile radiologice distinctive ale cazurilor de pneumonii nosocomiale cu complicații septice.....	113
Tabelul 4.15 Diferențele în management a cazurilor de pneumonii nosocomiale cu complicații septice.....	114
Tabelul 4.16 Predictorii survenirii complicațiilor septice la subiecții cu pneumonii nosocomiale.....	114
Tabelul 4.17 Caracteristicile clinice și de laborator distinctive dintre subiecții cu asociere a florei MDR versus non MDR.....	115
Tabelul 4.18 Caracteristicile radiologice ce au diferențiat subiecții cu asociere a florei MDR versus non MDR.....	115
Tabelul 4.19 Rata complicațiilor la pacienții cu pneumonii nosocomiale cu și fără asociere a florei MDR.....	115
Tabelul 4.20 Caracteristicile clinice ale subiecților cu PN cauzate de flora MDR versus non MDR.....	117
Tabelul 4.21 Predictorii infectării cu flora nosocomială multidrogrezistentă la pacienții cu pneumonii nosocomiale.....	117

LISTA FIGURILOR

Figura 2.1 Design-ul studiului.....	49
Figura 2.2 Algoritmul de calcul al scorului PSI.....	56
Figura 3.1 Structura lotului PN.....	60
Figura 3.2 Indicațiile pentru tratamentul antibacterian până la stabilirea diagnosticului de PN.....	66
Figura 3.3 Antibacteriene administrate în monoterapie până la și după stabilirea diagnosticului de PN.....	66
Figura 3.4 Antibacteriene utilizate în tratamentul combinat până la și după stabilirea diagnosticului de PN.....	67
Figura 3.5 Caz clinic, care ilustrează etiologia mai frecventă a PN cu debutul tardiv.....	74
Figura 3.6 Tulpinile bacteriene cu antibioticorezistență.....	76
Figura 3.7 Tulpinile cu antibioticorezistență izolate de la subiecții cohortelor COVID-19 și PN.....	82
Figura 3.8 Evoluția tabloului etiologic la un pacient cu PAÎM.....	88
Figura 4.1 Evaluarea severității și mortalității în funcție de scoruri de severitate în cohortele PNp/PAV  versus PAÎM 	103

LISTA ABREVIERILOR

AMO/AC	Amoxicilină/acid clavulanic
ATB	Antibacteriene/antibacterian
ATI	Anestezie și terapie intensivă
ATS/IDSA	<i>American Thoracic Society/Infectious Disease Society of America</i>
AUC	Aria de sub curbă (<i>Area Under Curve</i>)
BPOC	Bronhopneumopatie obstructivă cronică
CDC	<i>Center of Disease Control and Prevention</i>
CID	Sindromul de coagulare intravasculară diseminată
CMI	Concentrația minimă inhibitorie
C-MRSA	<i>Community-acquired MRSA</i>
COVID-19	Coronavirus disease 2019
CP	Carbapeneme
CS II-III	Cefalosporine de generația II-III
DZ	Diabet zaharat
ESBLs	β -lactamaze cu spectru extins (<i>Extended-spectrum β-lactamases</i>)
ESKAPE	<i>Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter spp.</i>
FCC	Frecvența contracțiilor cardiace
FiO ₂	Fracția inspiratorie a oxigenului
FQ/FQR	Fluoroquinolone/fluoroquinolone respiratorii
FR	Frecvența respiratorie
GCS	Glucocorticosteroizi
GMR	Germene multidrogrezistent
HDS	Hemoragie digestivă superioară
HIV	Virusul imunodeficienței umane
H-MRSA	<i>Hospital-acquired MRSA</i>
Ht	Hematocrit
HTA	Hipertensiunea arterială
IAAM	Infecție asociată asistenței medicale
IBS	Infecție bacteriană secundară
IBSi	Infecție bacteriană secundară intraspitalicească
ICC	Insuficiența cardiacă congestivă

IDSA/ATS	<i>Infectious Disease Society of America/ American Thoracic Society</i>
IFP	Institutul de Ftiziopneumologie
IMSP	Instituție Medico-Sanitară Publică
IN	Infecție nosocomială
IPP	Inhibitor al pompei de proton
IRC	Insuficiența renală cronică
IUA	Infecția urinară acută
LBA	Lavaj bronhoalveolar
LDH	Lactatdehidrogenaza
MC	Macrolide
MD	Metronodazol
MDR	Multidrogrezistență bacteriană
MODS	Sindromul de insuficiență multiplă de organe (<i>Multiple organ dysfunction syndrome</i>)
MRSA	<i>Meticillin resistant Staphylococcus aureus</i>
MSSA	<i>Meticillin-sensitive Staphylococcus aureus</i>
NPV	Valoarea negativă predictivă (<i>Negative Predictive Value</i>)
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
OR	Rata șanselor (<i>Odds Ratio</i>)
PaCO ₂	Presiunea parțială a bioxidului de carbon în sângele arterial
PAÎM	Pneumonie asociată îngrijirilor medicale
PaO ₂	Presiunea parțială a oxigenului în sângele arterial
PAV	Pneumonie asociată ventilației mecanice
PBB	<i>Penicillin-binding protein</i>
PBS	Peritonită bacteriană spontană
PC	Pneumonie comunitară
PCS	Pneumonie comunitară de evoluție severă
PDR	Pandrogrezistență microbiană
pH	Expresia logaritmică a concentrației ionilor de hidrogen
PN	Pneumonie nosocomială
PNp	Pneumonie nosocomială propriu-zisă
PPV	Valoare predictivă pozitivă (<i>Positive Predictive Value</i>)
Ps	Pulsul
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>

SaO ₂	Saturația oxigenului în sângele arterial
SARS-CoV-2	Sindromul respirator acut sever indus de coronavirus 2
SATI	Secția de anestezie și terapie intensivă
SCR	Spitalul Clinic Republican
SCIP	Scorul Clinic de Infecție Pulmonară
SDRA	Sindrom de detresă respiratorie acută
SNC	Sistemul nervos central
SUA	Statele Unite ale Americii
t ⁰ C	Temperatura corpului exprimată în grade Celsius
TA	Tensiunea arterială
TAS	Tensiunea arterială sistolică
TCC	Traumatism cranio-cerebral
TEAP	Tromboembolism al arterei pulmonare
UFC	Unitate formatoare de colonie
VM	Vancomicină
VMI	Ventilație mecanică invazivă
VRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> rezistent la vancomicină
VSH	Viteza de sedimentare a hematiilor
XDR	Rezistență microbiană extinsă
95%CI	Intervalul de încredere de 95% (<i>Confidence Interval</i>)

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate

Pneumoniile nosocomiale (PN) reprezintă o umbră constantă a actului medical încă din epoca primelor încercări de intervenții chirurgicale din Grecia antică. Importanța clinică a acestora 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]. Tot ele sunt în continuare personajul central al mii de publicații științifice și testul de sinceritate pentru și mai muți doctori, care se confruntă cu dilema recunoașterii defectului în îngrijirea pacientului. Rata pneumoniilor nosocomiale este una semnificativă, dar subraportată [1-5]. 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 [6]. 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 [7, 8]. 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 [9-11]. Odată cu emergența și răspândirea tulpinilor multidrogrezistente (MDR), care foarte rapid au intrat în topul problemelor de importanță globală [12], actualitatea pneumoniilor nosocomiale a trecut pe o treaptă mai mare, astfel că recomandările de ultima oră țintesc în marea sa parte opțiunile de tratament în cazul germenilor multidrogrezistenți (GMR) [7, 8]. 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 tezei

Evaluarea aspectelor etiologice și clinico-evolutive ale pneumoniilor nosocomiale la nivelul unei instituții medicale republicane terțiare.

Obiectivele tezei

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.

Noutatea științifică și originalitatea rezultatelor obținute

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

A fost elucidată structura etiologică și antibioticorezistența microbiană la pacienții cu pneumoniile nosocomiale dezvoltate în instituția medicală terțiară.

A fost evaluată acuratețea predictivă a scorurilor de prezicere a infecției MDR uzuale pentru pneumoniile comunitare în cazul subiecților cu pneumonii nosocomiale.

A fost analizată structura etiologică și antibioticorezistența bacteriană în infecțiile bacteriene secundare ale tractului respirator inferior în perioada de pandemie cu virusul COVID-19.

Au fost elucidate particularitățile clinico-paraclinice, aspectele evolutive, ale tabloului etiologic și antibioticorezistenței ale pneumoniilor nosocomiale asociate îngrijirilor medicale specializate, care le diferențiază de pneumoniile comunitare de evoluție severă.

Datele obținute în lucrare au permis identificarea factorilor ai evoluției nefavorabile (aparitia complicațiilor septică, necesitatea aplicării ventilației mecanice invazive, survenirea decesului) la subiecții cu pneumonii nosocomiale.

Au fost evaluate limitările aplicării scorurilor prognostice uzuale pentru pneumoniile comunitare în cazul pacienților cu pneumonii nosocomiale.

Originalitatea lucrării este asigurată de analiza spectrului etiologic și antibioticorezistenței în pneumoniile nosocomiale de nivelul instituției medicale terțe în premieră pentru Republica Moldova; de evaluarea utilității 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; precum și de aplicarea analizei ROC pentru evaluarea eficienței scorurilor prognostice în pneumoniile nosocomiale.

Problema științifică soluționată în teză

Studiul a elucidat caracteristicile etiologice și de antibioticorezistență, precum și unele aspecte clinico-evolutive ale pneumoniilor nosocomiale la nivelul instituției medicale republicane terțiare, ceea ce va conduce la revizuirea și îmbunătățirea recomandărilor practice din Protocolul clinic național „Pneumonia nosocomială la adult”. Aplicarea în practică a scorurilor prognostice propuse în rezultatele studiului vor permite depistarea precoce a subiecților cu risc crescut pentru evoluția nefavorabilă a bolii, dar și a pacienților cu riscul sporit pentru infectarea cu flora bacteriană multidrogrezistentă, care în final vor permite reducerea mortalității prin pneumonii nosocomiale.

Importanța 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 ținute pe antibioticorezistența microbiană în aceste pneumonii, pe depistarea precoce a pacienților cu risc crescut pentru evoluție nefastă a bolii.

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 a 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.

Implementarea rezultatelor studiului

Recomandările practice sunt utilizate în secția Consultativă și în secția Ftiziopneumologie a IMSP Institutului de Ftiziopneumologie "Chiril Draganiuc", de asemenea în secția Terapie generală cu Alergologie a IMSP Spitalului Clinic Republican "Timofei Moșneaga", și în procesul didactic de pregătire a cadrelor medicale la Disciplina de pneumologie și alergologie, Departamentul Medicină internă al IP Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu".

Aprobarea rezultatelor:

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 scrisă în limba română cu titlu de manuscris. Teza este constituită din introducere, 5 capitole, concluzii și recomandări practice, referințe bibliografice (330 surse) și anexe. Lucrarea este ilustrată cu 61 tabele, 11 figuri și 2 anexe.

Sumarul compartimentelor tezei

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

În **Capitolul 1** este reflectată o sinteză a literaturii de specialitate dedicată aspectelor prezentării și evoluției clinico-paraclinice a pneumoniilor nosocomiale. A fost descrisă paleta etiologică cu menționarea germenilor cel mai frecvent implicați, antibiotice rezistența 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 antibiotice rezistență în co-infecțiile bacteriene 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.

În **Capitolul 2** este descrisă modalitatea de formare a lotului de studiu, a subgrupurilor comparate. Este redat design-ul studiului și este prezentată modalitatea de colectare a datelor, volumul analizei datelor primare, precum și metodele statistice utilizate.

În **Capitolul 3** sunt descrise particularitățile clinice, modificările radiologice și de laborator, precum și complicațiile la pacienții cu pneumonii nosocomiale. Sunt puse în evidență aspectele de tratament antibacterian până la stabilirea diagnosticului și după confirmarea acestuia. Este descris tabloul etiologic și antibioticorezistența germenilor izolați de la pacienții cu pneumoniile nosocomiale în funcție de tipul pneumoniei, momentul instalării a acesteia, profilul secției în care a fost contractată boala, aplicării ventilației mecanice invazive (VMI) și evoluției pneumoniei. Este elucidat tabloul etiologic și antibioticorezistența infecțiilor secundare bacteriene intraspitalicești în pneumoniile virale SARS-CoV-2. La fel sunt evaluate scorurile prognostice (SHORR, ALIBERTI, PARK, SHINDO, MA, PRINA și IDSA/ATS HCAP) în prezicerea infecției cu flora multidrogrezistentă în cazurile de pneumonii nosocomiale. Ultima parte a capitolului este dedicată evaluării particularităților clinico-evolutive a pneumoniilor nosocomiale asociate îngrijirilor medicale specializate (PAÎM).

În **Capitolul 4** este prezentată analiza și identificarea factorilor cu potențial prognostic pentru survenirea decesului, aplicarea ventilației mecanice invazive și apariția complicațiilor septice. Este analizată aplicabilitatea scorurilor prognostice existente (IDSA/ATS, SOAR, SCAP, SMART-COP, SMRT-CO, CURB65, CRB65, PSI și SCIP) în prognosticarea evoluției nefaste (survenirea decesului sau necesitatea în VMI) în cazurile de pneumonii nosocomiale, dar și în cazurile unor subtipuri de aceste pneumonii. La fel sunt analizate predictorii infectării cu flora nosocomială multidrogrezistentă și rolul asocierii acesteia în evoluția pneumoniilor nosocomiale.

Sinteza rezultatelor obținute este un compartiment de analiză a rezultatelor obținute în studiu confruntate cu opiniile și evidențele expuse în literatura de specialitate.

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

1. PNEUMONIILE NOSOCOMIALE – ASPECTE CLINICE ȘI EVOLUTIVE

Apărute concomitent cu primele tratamente chirurgicale și până în prezent, infecțiile nosocomiale sunt o umbră constantă a actului medical, în pofida realizărilor importante în domeniul îngrijirii pacientului. Infecțiile contractate în mediul spitalicesc reprezintă o problemă importantă a sistemului medical, fiind o cauză de morbiditate și mortalitate înaltă, ele necesită și implicări socio-economice deosebite. Continuând șirul infecțiilor plăgilor chirurgicale, infecțiilor tractului urinar sau ale fluxului sanguin, pneumoniile nosocomiale au devenit o povară financiară impunătoare prin spitalizările prelungite și costurile înalte. Concomitent, utilizarea nerațională pe scară largă a preparatelor antibacteriene a rezultat în creșterea globală a antibioticorezistenței microbiene, ce impune dezvoltarea cât mai rapidă a unor programe eficiente de supraveghere și control al infecțiilor nosocomiale pe plan mondial și local.

1.1 Aspecte epidemiologice

Pneumonia nosocomială (PN) 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, 13, 14]. Incidența PN în SUA variază între 5-10 cazuri la 1000 spitalizări, dar crește de 6-20 ori la pacienții cu suport ventilator [1, 15, 16]. 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 [17]. Un grup de autori din România, care au evaluat consumul de antibiotice, rezistența microbiană și infecțiile nosocomiale în România, au evidențiat incidența extrem de mică a infecțiilor nosocomiale (IN) raportate în anul 2018 – 0,55% din totalul pacienților externați (ce este de 25-30 de ori sub media raportată de SUA sau țările europene), iar în structura infecțiilor asociate asistenței medicale infecțiile pulmonare ocupă locul doi după cele digestive [3]. Conform datelor statistice din Federația Rusă anual sunt înregistrate aproximativ 0,8 cazuri de IN la 1000 spitalizări, 1/3 din care notificate în staționarele chirurgicale. Și aici pneumoniile nosocomiale ocupă locul doi după infecțiile septico-purulente postchirurgicale (18,5% și 24,7% consecutiv) [18]. Un alt grup de autori din Rusia a evaluat pneumoniile nosocomiale în secțiile cu profil chirurgical și a determinat că mai des PN apar după intervențiile efectuate în mod urgent (15% versus 6% cazuri după intervențiile programate) [4, 19, 20].

Majoritatea surselor literare sunt dedicate problemei pneumoniilor asociate ventilației mecanice (PAV) sau pneumoniilor nosocomiale dezvoltate la pacienții din secțiile de anestezie și

terapie intensivă (SATI), unde sunt înregistrate cele mai multe cazuri de infecții nosocomiale respiratorii. Drept dovadă, Rich et al. menționează că PN constituie mai mult de 25% din numărul infecțiilor din SATI [1, 21]. Majoritatea absolută (90%) dintre episoadele de PN apar în timpul ventilației mecanice [1, 22, 23]. Aproximativ la 6-27% dintre pacienții ventilați se dezvoltă PAV [1, 15, 24, 25]. Mai multe studii susțin că riscul acestor pneumonii este dependent de durata ventilației mecanice: în primele 5 zile de ventilație riscul este de 3%, la 5-10 zi de ventilație riscul se micșorează la 2%, pe când după a 10-a zi el este estimat la 1% [1, 22, 23, 26].

Concomitent cu locul contractării [27], și momentul instalării pneumoniei este un factor important de evoluție și de prognostic în PN. Astfel, evoluția pneumoniilor cu debutul precoce (în primele 4 zile de la internare), este una mai favorabilă, faptul explicat prin sensibilitatea bună a germenilor care le provoacă. În același timp, mortalitatea printre pacienții cu PN cu debutul tardiv (care se dezvoltă după a 5-a zi de la internare) este mai mare, deoarece acestea sunt cauzate de germeni multidrogrezistenți (GMR) [1, 22, 28, 29]. Un grup de autori din Franța sub conducerea Trouillet J. a studiat pneumoniile asociate ventilației mecanice cauzate de GMR și a evidențiat câțiva factori de risc pentru contractarea acestor germeni: folosirea antibioticelor în antecedente (ultimele 90 de zile), durata spitalizării curente către debutul pneumoniei ≥ 5 zile, frecvența crescută a rezistenței microbiene la antibiotice în comunitate sau în unitatea în care este internat pacientul, statutul imunocompromis al pacientului sau prezența factorilor de risc pentru pneumoniile asociate îngrijirilor medicale (PAÎM) [1, 22, 26].

Importanța majoră a pneumoniilor nosocomiale este dictată de mortalitatea extrem de înaltă a pacienților cu infecții nosocomiale respiratorii. Deși mortalitatea generală în PN variază între 30-70%, majoritatea deceselor vine în urma patologiilor asociate suportate de acești pacienți gravi și nu din pneumonie. Astfel, ”mortalitatea atribuabilă” (decesele care nu ar fi survenit în absența PN) este estimată la 33-50% [1, 22]. Indicele letalității crește dramatic printre pacienții cu pneumonii asociate ventilației mecanice și este de 2-10 ori mai mare comparativ cu pacienții fără pneumonie [15]. De exemplu, studiul de Tejada et al. efectuat în 2001 a demonstrat că rata mortalității la pacienții cu PAV este 44% versus 19% la pacienții fără pneumonie [15, 30].

Mai multe studii au încercat să pună în evidență factorii evoluției nefaste în pneumoniile nosocomiale. Astfel, un grup de autori din Japonia a evaluat un lot de 80 pacienți cu PN, în care rata mortalității a constituit 36%. Ei au constatat că prezența unei comorbidități severe cu potențial letal, tratamentul antibacterian anterior, administrarea antiacidelor, infectarea cu germenii ”nosocomiali”, sepsisul, insuficiența multiplă de organe, insuficiența respiratorie, infiltratele pulmonare bilaterale, scorul SAPS mai mare de 11, hipoalbuminemia și nivelul

crescut al LDH sunt factorii asociați mortalității în PN. Mai mult, prin analiza multivariată au fost identificați trei factori independenți asociați decesului: patologie asociată severă cu potențial letal [odds ratio (OR) = 7,0; 95% confidence interval (CI) = 1,2-41,1; P = 0,03]; indicele SAPS ≥ 11 [OR = 7,6; 95% CI = 1,1-51,9; P = 0,04]; nivelul crescut al LDH [OR = 28,2; 95% CI = 2,0-406; P = 0,01] [31]. Un alt studiu din Italia, care a comparat evoluția pneumoniilor nosocomiale, pneumoniilor nosocomiale asociate ventilației mecanice și pneumoniilor asociate îngrijirilor medicale, a constatat că dereglările conștienței [OR = 73,2; 95% CI = 1,06-9,8], leucopenia [OR = 6,2; 95% CI = 1,01-37,6] și administrarea tratamentului antibacterian inadecvat [OR = 6,4; 95% CI = 2,3-17,6] sunt factori independenți asociați decesului spitalicesc prin PN [32]. Într-un alt studiu, realizat pe o cohortă de 96 pacienți cu PN cu vârsta medie $53,7 \pm 10,6$ ani, au fost evidențiați următorii factori ai evoluției nafaste: vârsta ≥ 65 ani, hipotensiunea arterială, ventilația mecanică invazivă, infiltrate pulmonare bilaterale, Scorul Clinic de Infecție Pulmonară (SCIP) ≥ 6 puncte, tratamentul cu antiacide, H₂-blocante și corticosteroizi, disfuncția multiplă de organe și coma. Prin regresia logistică multiplă a fost demonstrat că coma [OR = 44,6; 95% CI = 2,27 – 87,3; P = 0,01] și insuficiența multiplă de organe [OR = 112,1; 95% CI = 10,07 – 124,9; P = 0,03] sunt factorii independenți asociați decesului prin pneumonie nosocomială [33]. O altă serie de studii, care au evaluat factorii de risc a evoluției fatale în PAV, au determinat că indicele letalității crește până la 75% în cazul pneumoniilor cauzate de GMR [15, 28, 34-36] sau în bacteriemii cu *Ps.aeruginosa* sau cu *Acinetobacter baumannii* [1, 37, 38].

1.2 Etiologia pneumoniilor nosocomiale

Infecțiile pulmonare nosocomiale pot fi cauzate de un număr mare de agenți patogeni și adesea sunt polimicrobiene. Germenii Gram negativi: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* și *Acinetobacter spp*, precum și cei Gram pozitivi: *Staphylococcus aureus* și *Streptococcus pneumoniae* sunt raportați ca și cei mai frecvenți agenți cauzali ai pneumoniilor nosocomiale atât în SUA [1], cât și în țările europene [2, 39-42].

Pseudomonas aeruginosa rar afectează pacienții imunocompetenți fără defecte în barierele mecanice pulmonare. Astfel, efectul clinic al acestui agent este condiționat fie de virulența înaltă, fie de substratul imunologic alterat al organismului gazdă. *Ps.aeruginosa* este unul dintre cei mai frecvenți GMR izolați în PN, care este asociat cu o rată înaltă de mortalitate. Pe lângă dereglarea *clearance*-lui muco-ciliar și depresia imunologică tranzitorie prezente în pneumoniile nosocomiale propriu zise și pneumoniile asociate îngrijirilor medicale specializate, pacienții cu pneumoniile asociate ventilației mecanice suportă consecințele injuriei epiteliale în urma aplicării tubului endotraheal [43]. Astfel, acest agent este cel mai frecvent izolat la

pacienții ventilați sau cu intubare endotraheală pe o perioadă de mai mult de 4 zile [14, 44] și cauzează pneumonii recurente la pacienții cu suport ventilator sau cu staționare îndelungată în SATI [14, 45]. Evoluția nefastă a pneumoniilor prin *Ps.aeruginosa* este asociată următorilor factori: patologii severe concomitente, șocul septic, neutropenia, intervențiile chirurgicale și tratamentul antibacterian întârziat [46, 47].

Infecțiile nosocomiale cu speciile de *Acinetobacter* cu predilecție afectează sistemul respirator, tractul urinar și plăgile postoperatorii. Drept sursă de infecție cu *A.baumannii* pot servi pacienții colonizați sau infectați, în special din centrele de îngrijire medicală prelungită, iar capacitatea microorganismului de a persista timp îndelungat pe suprafețele utilajului medical contribuie la persistarea focarelor de infecții [48]. Cele menționate, dar și polirezistența germenului la antibiotice, au motivat cercetătorii să determine factorii de risc pentru contractarea PN prin *Acinetobacter*. Astfel, studiile efectuate de Gales A.C. și Falagas M.E. au stabilit că traumele cranio-cerebrale, intervențiile neurochirurgicale, SDRA, aspirația, tratamentul antibacterian anterior, spitalizările prelungite în secțiile de profil general sau SATI sporesc riscul de a dezvolta PN prin *Acinetobacter spp.* [49, 50]. Luând în considerație rata înaltă a mortalității la acești pacienți (de la 30% printre pacienții non-ventilați până la 75% la cei cu ventilație mecanică), o altă serie de studii vine să stabilească factorii evoluției nefaste printre pacienții cu PAV. De exemplu, grupul condus de Fagon J.Y. a demonstrat că prezența comorbidităților importante, vârsta înaintată, ventilația mecanică îndelungată sau reintubarea pacientului sporesc mortalitatea atribuabilă până la 42,8% (95% CI 14,5–69,0; OR=2,5), iar mortalitatea crudă până la 71,4% [24].

Majoritatea studiilor estimează că cca 15-35% pneumoniilor nosocomiale sunt cauzate de *Staphylococcus aureus*, care este al doilea (după *Ps.aeruginosa*) dintre cei mai frecvenți agenți etiologici ai PN [11, 51]. Și mai mare problemă au devenit formele meticilinrezistente ale *Staph.aureus* (MRSA - *meticillin resistant Staphylococcus aureus*), descoperite relativ recent (1961), dar care și-au asigurat locurile de vârf în structura etiologică a infecțiilor nosocomiale [14, 52]. De exemplu, studiile din SUA afirmă că mai mult de jumătate dintre tulpinile izolate de *Staph.aureus* sunt meticilinrezistente (MRSA) [1, 21, 53] și sunt rezistente la toate β-lactamice cunoscute. La fel de îngrijorătoare este situația și în Europa, unde sușele MRSA sunt depistate în 60% cazuri [2, 22]. Unul dintre studiile din România a demonstrat că din 965 tulpini bacteriene izolate de la pacienții cu PN, 41,7% au fost MRSA cu sensibilitate păstrată doar la vancomicină și linezolid [54]. Recent au fost izolate și forme comunitare ale MRSA (C-MRSA – *community-acquired MRSA*) [14, 55]. Deși C-MRSA posedă o sensibilitate bună la majoritatea preparatelor antibacteriene, în comparație cu formele MRSA dobândite în mediul spitalicesc (H-MRSA –

hospital-acquired MRSA), ele pot cauza pneumonii necrotizante letale [14, 56, 57]. Tradițional, pacienții cu diabet zaharat, cu traume cranio-cerebrale sau cei din SATI au constituit grupurile de risc major pentru achiziționarea *Staph.aureus* [1, 21, 53, 58]. Rello J. et al. au evidențiat câțiva factori de risc implicați în dezvoltarea PAV MRSA: tratamentul anterior cu corticosteroizi sistemici, ventilație mecanică invazivă îndelungată (mai mult de 6 zile), vârsta înaintată a pacientului, BPOC, tratamentul antibacterian anterior, spitalizare prelungită până la debutul pneumoniei și bronhoscopiile repetate [14, 58].

Streptococcus pneumoniae și *Haemophilus influenzae* de obicei produc pneumonii nosocomiale la pacienții non-ventilați, PN cu debutul precoce și fără factori de risc pentru GMR [14, 59, 60]. Schleupner C. et al. au studiat 231 cazuri de PN la pacienții non-ventilați și au demonstrat că 51% de pneumonii au fost cauzate de *Str.pneumoniae* sau *H.influenzae* și doar 21% de flora gram-negativă [14, 61]. Antibioterapia în ultimele trei luni sau contactul cu copiii cu infecțiile respiratorii sunt menționați printre factorii de risc specifici pentru infectarea cu *Str.pneumoniae* [62, 63].

Pneumoniile cauzate de *Legionella pneumophila* mai frecvent sunt înregistrate în spitalele în care se desfășoară lucrările de construcție, germenul fiind depistat în conductele de apă [1, 22, 26]. Datele literaturii de ultimă oră sunt foarte modeste privind rolul acestui germen în dezvoltarea PN, iar unii autori susțin că nu există diferențe majore în prezentarea clinică a pneumoniilor comunitare prin *Legionella* comparativ cu cele nosocomiale [64]. Ponderea PN cauzate de acest agent patogen sporește semnificativ printre pacienții imunocompromiși: cu transplant de organe, HIV/SIDA, cu diabet zaharat, maladii pulmonare cronice sau insuficiență renală terminală [1, 65, 66].

Pneumoniile nosocomiale de etiologie virală sau fungică sunt o raritate și se dezvoltă preponderent la pacienții cu imunitate compromisă [14].

Candida și *Aspergillus fumigatus* pot cauza PN la pacienții imunocompromiși, cu neutropenie sau cu transplant de organ [1, 67, 68]. Tot mai mulți pacienți cu BPOC, care administrează corticoterapie, sunt infectați cu *Aspergillus* [14, 15, 69-72]. Pneumoniile cauzate de *Aspergillus* apar în urma inhalării sporilor fungici cu praful de casă, produsele alimentare sau cu apă [14]. Din 96 de cazuri de PN severe studiate de Valles J. et al. pe parcurs de 7 ani, 8 cazuri au fost cauzate de *Aspergillus fumigatus* [14, 73]. Deși *Candida albicans* și alte specii de *Candida* sunt izolate destul de frecvent din aspiratul traheal, la pacienții cu imunitatea păstrată prezența lor nu este sugestivă pentru PN și nu necesită tratament specific [1, 68]. Totodată un studiu recent efectuat în Canada a demonstrat colonizarea inițială cu *Candida* în 17,8% cazuri de

PAV. Acest fapt a fost asociat cu un prognostic nefavorabil și mortalitate spitalicească înaltă [2, 74].

Este unanim recunoscut rolul **virusilor** respiratori (gripal, paragripal, adenovirusul și virusul respirator sincițial) în dezvoltarea pneumoniilor comunitare (PC), dar subiectul pneumoniilor nosocomiale virale încă mai rămâne dezbătut. Deși în unele cazuri de PAÎM sunt izolați aceeași viruși respiratori ca și în cazul PC, mortalitatea printre acești pacienți este mult mai mare și poate fi comparată cu rata mortalității la pacienții cu PAV bacteriene [75]. La pacienții cu pneumoniile asociate ventilației mecanice mai frecvent sunt depistați viruși precum *Herpes simplex virus* sau *Cytomegalovirus* și atunci este dificil de pronunțat dacă virusul are o sursă nosocomială sau este o reactivare a infecției latente la un pacient imunocompromis [76]. Vaccinarea pacienților din grupurile de risc și a personalului medical pare să reducă numărul pneumoniilor nosocomiale virale [77].

Rămâne controversă și dificil de interpretat izolarea **germenilor comensali** orofaringieni (stafilococii coagulazo-negativi, *Neisseria spp.*, *Corynebacterium spp.*) la pacienții cu PN. Un studiu, care a analizat ADN-ul germenilor izolați din cavitatea bucală în comparație cu ADN-ul germenilor din secrețiile bronșice la pacienții cu PAV, a demonstrat că în 35 din 39 cazuri acestea sunt identice [78]. Autorii înaintează ipoteză că flora orofaringeală este o sursă importantă de agenți patogeni pentru dezvoltare pneumoniilor asociate ventilației mecanice invazive. Adulții cu imunitatea compromisă (în special după chimioterapie sau transplant de măduvă osoasă) sau neutropenie asociază infecțiile severe cu potențial letal prin *Streptococcus viridans spp.* [79, 80]. Pan et al. au demonstrat că prezența streptococilor facilitează formarea biofilmului și colonizarea cu *Pseudomonas aeruginosa* pe suprafețele tuburilor endotraheale la nou-născuții cu pneumoniile asociate ventilației mecanice [81]. Se pare că acești pacienți necesită o evaluare prin prisma atât a manifestărilor clinice, cât și a statutului imun [82].

1.3 Elemente de patogenie și factorii de risc

În mod normal, orofaringele unui om sănătos nefumător este colonizat cu sute de bacterii, pe când caile respiratorii inferioare sunt absolut sterile. *Str.viridans*, *Influenzae spp.* și anaerobii formează microflora orofaringiană la un individ sănătos nefumător, neintubat [14, 83]. Patologiile severe și intubarea orotraheală contribuie la modificarea microflorei (în favoarea aerobilor gram-negativi și *Staph.aureus*) și la dereglarea mecanismelor de protecție pulmonară, astfel că tractul respirator este masiv colonizat cu microorganisme patogene. Drept sursă de infecție pot servi dispozitivele medicale și mediul spitalicesc (aerul, apa, utilajul) sau transferul microorganismelor de la personalul medical sau de la un alt pacient [1, 13, 15, 16, 26, 65, 84-

86]. În patogeneza pneumoniilor nosocomiale sunt importanți și factorii de colonizare, care pot ține de gazdă sau de tratamentul aplicat: comorbiditățile importante, tratamentul chirurgical de urgență, tratamentul antibacterian anterior sau efectuarea procedurilor invazive pe tractul respirator [1, 14, 25, 26, 86, 87].

Deși teoretic în cadrul PN pătrunderea microorganismelor în caile respiratorii inferioare se poate realiza prin diferite căi (răspândirea nemijlocită a infecției din țesuturile adiacente afectate (pleura); răspândirea hematogenă a germenilor din focarele extrapulmonare; inhalarea microorganismelor cu aerul contaminat), cele mai importante în patogenia pneumoniilor nosocomiale sunt microaspirația sau scurgerea bacteriilor pe tubul endotraheal [1, 14, 83, 88, 89].

Microaspirația este unul din mecanismele importante atât în dezvoltarea PN la pacienții ventilați, cât și la cei non-ventilați. Colonizarea orofaringelui pacientului cu microorganisme patogene sau GMR se produce în primele zile de spitalizare, îndeosebi dacă pacientul este internat în SATI sau are unul dintre factori, precum malnutriția, tratamentul antibacterian sau comorbidități importante [22, 62, 90, 91].

În dezvoltarea PAV cel mai important factor de risc este aplicarea **tubului endotraheal**. Pe suprafața tubului endotraheal mii de bacterii formează o matrice polimerică numită biofilm, care este o sursă permanentă de infecție și asigură protecția microorganismelor de acțiunea preparatelor antibacteriene [14, 92]. Contaminarea tubului endotraheal este foarte rapidă, de exemplu unul dintre studiile efectuate de Craven D. et al. a demonstrat că 80% dintre tuburile endotraheale din secțiile de terapie intensivă sunt contaminate în primele 24 ore [14, 93]. Microagregate de bacterii din biofilmul tubului endotraheal cu ușurință pătrund în tractul respirator distal fie prin aspirație, fie în timpul bronhoscopiei [1, 14, 15, 87, 94]. Valles J. et al. au demonstrat colonizarea tractului respirator inferior cu *Ps.aeruginosa* ocolind contaminarea căilor superioare [14, 88] și a sugerat că bacteriile au fost inoculate direct în pulmoni prin tubul endotraheal.

1.3.1 Factorii de risc

Datele literaturii descriu mai mulți factori de risc implicați în dezvoltarea PN. Aceștea pot fi modificabili și nemodificabili, endogeni și exogeni și sunt ținta măsurilor profilactice [1, 13, 26, 86]. *Factori endogeni*: vârsta pacientului ≥ 60 ani, bolile acute sau cronice grave, BPCO, MODS, SDRA, coma sau conștiența inhibată, hipoalbuminemia, acidoza metabolică, hipotensiunea arterială, fumatul și alcoolismul. Printre *factorii exogeni* sau factorii ce țin de intervențiile medicale se numără: ventilația mecanică invazivă cu durata peste 48 ore, aplicarea traheostomei, sonda nazogastrică și nazotraheală, administrarea blocaților de H₂-receptori și a

antiacidelor, hiperglicemia, intervențiile chirurgicale prelungite, utilizarea antibioticelor și a antisepticelor orale, alimentația enterală, poziția îndelungată în clinostatism [1, 13, 85, 86, 95-97]. De exemplu, într-un studiu din China din 2019 printre factorii de risc pentru dezvoltarea pneumoniilor nosocomiale au fost numiți: vârsta înaintată a pacientului, dereglări ale conștienței, internarea în SATI, administrarea antibioticelor și a glucocorticosteroizilor sistemici [98].

Aplicarea tubului endotraheal, ventilația mecanică și reintubarea sporesc riscul de dezvoltare a PN de circa 20 ori, incidența pneumoniei fiind mult mai mică la pacienții, la care a fost aplicată masca facială [1, 99-103]. Prezența însuși a tubului endotraheal în căile respiratorii compromise factorii de apărare a gazdei, traumează mucoasa și declanșează inflamația locală, astfel sporind riscul colonizării cu germenii patogeni, precum și riscul aspirației acestora. De exemplu, studiul efectuat de Sirvent J.M et.al. a confirmat legătura între colonizarea traheală și dezvoltarea PAV: la 68% pacienți cu PAV cu dezvoltare precoce (din 100 incluși în studiu), care au necesitat intubare și ventilație mecanică, a fost confirmată colonizarea traheală cu *Staph.aureus*, *H.influenzae* sau *Str.pneumoniae* [104]. La fel sunt importante durata ventilației mecanice și reintubația, care sporesc riscul pentru PAV [1, 101, 105]. Astfel, în unul dintre studii caz-control (subiecții au fost potriviți după durata ventilației mecanice), 47% pacienți după reintubație au dezvoltat pneumonia asociată ventilației mecanice comparativ cu 4% pacienți din grupul de control, iar reintubația a fost un factor independent de risc pentru dezvoltarea acestor pneumonii (OR=3,05; p <0,001) [106]. Prin îmbunătățirea metodelor de sedare, reducerea timpului de ventilație mecanică și aspirația continuă a regiunii subglotice riscul de PAV poate fi redus [1, 26, 88, 107-111].

Sonda nazogastrică și nazotraheală

Sonda nazogastrică este aplicată pacienților cu ventilație mecanică în diferite scopuri: prevenirea distensiei gastrice, evacuarea secrețiilor gastrice sau suport nutrițional. Totodată crește riscul de reflux, aspirație sau colonizare a orofaringelui cu floră patogenă. De exemplu, un studiu realizat pe 203 pacienți internați în SATI pentru mai mult de 72 ore, a confirmat că aplicarea sondei nazogastrice este un factor independent de risc pentru dezvoltarea PN [112]. Sinuzita bacteriană a fost recunoscută ca și factor de risc în dezvoltarea PAV încă din anii '90 [15]. Mai multe studii au încercat să evalueze riscul apariției sinuzitelor nosocomiale în funcție de tipul intubației aplicate. Astfel, Holzapfel L. et.al. a evaluat 300 pacienți, care au necesitat ventilația mecanică mai mult de 7 zile, și a demonstrat că pacienții cu tubul nazogastric au dezvoltat sinuzita bacteriană mai des comparativ cu cei, cărora le-a fost aplicat tubul orotraheal [113]. Aparent, aplicarea sondelor orogastrice și orotraheale ar fi mai rezonabilă și ar putea

preveni sinuzitele, dar la moment nici un studiu nu a demonstrat cu certitudine această presupunere.

Administrarea blocaților de H₂-receptori și a antiacidelor sporește riscul de PN cu 30% [114]. Utilizate pe larg în profilaxia și tratamentul ulcerelor de stress, ele modifică pH sucului gastric spre alcalin, astfel favorizând colonizarea masivă cu bacterii Gram negative, fapt demonstrat în mai multe studii. De exemplu, în unul dintre studii realizat pe 28 pacienți postchirurgici, în prima zi după intervenție 86% subiecți aveau suc gastric steril. Deja cu 2 zile mai târziu la 61% pacienți secrețiile gastrice au fost colonizate cu flora Gram negativă [15]. Câțiva autori au încercat să argumenteze beneficiul administrării gastroprotectoarelor față de agenții antiacide. Astfel, mai multe studii au demonstrat că incidența PAV este mai mică în grupul de pacienți la care sucralfatul a fost administrat cu scop de profilaxie a hemoragiilor de stress comparativ cu utilizarea blocaților de H₂-receptori [1, 115-117]. Mai mult, o meta-analiză din 2010 a comparat eficacitatea și siguranța inhibitorilor pompei de protoni versus H₂-blocatori [118]. Autorii au inclus 936 pacienți din 7 studii randomizate și nu au găsit nici o diferență în efectul acestor grupe de medicamente asupra riscului de dezvoltare a PN sau mortalității pacienților din SATI.

Hiperglicemia poate spori direct sau indirect riscul complicațiilor la pacienții din SATI. Van den Berghe N. et al. a demonstrat că glicemia menținută prin insulinoterapie la nivelul de 4,44–6,1 mmol/l (80-110 mg/dl) reduce semnificativ rata mortalității, durata ventilației mecanice și bacteriemia la pacienții cu PN [1, 119].

Deși colonizarea orofaringelui cu bacteriile Gram negative fie la internare, fie în timpul spitalizării în SATI, este un factor independent de risc pentru dezvoltarea PN în secțiile de terapie intensivă [1, 120], iar administrarea nerațională a preparatelor antibacteriene favorizează colonizarea și infectarea cu germenii multirezistenți [1, 28], **utilizarea antibioticelor și a antisepticelor orale** cu scop de profilaxie în pneumoniile nosocomiale rămâne în continuare un subiect discutabil. Astfel, într-un studiu realizat pe 320 pacienți administrarea antibioterapiei profilactice s-a dovedit a fi unul dintre cei patru factori independenți asociați PAV (pe lângă vârsta înaintată a pacientului, MODS și poziția în clinostatism) [121]. Totodată alți autori, de exemplu Sirvent J. et al. au demonstrat că o singură doză de cefalosporine de generația I, administrată profilactic, reduce incidența PAV cu dezvoltare precoce la pacienții cu TCC închisă [1, 122], iar George D.L. et al. au arătat că în grupul de studiu de 358 pacienți din SATI absența tratamentului antibacterian cu scop de profilaxie a fost un factor independent asociat PAV [123]. Mai mult, unul dintre studiile multicentrice din Canada, care a evaluat factorii de risc în dezvoltarea PN, a concluzionat că antibioterapia profilactică are efect protector în dezvoltarea

acestor pneumonii [89]. Unul dintre riscurile legate de administrarea în prealabil a antibioticelor este selectarea și colonizarea pacienților cu GMR, în special în secțiile de terapie intensivă. Conform unui studiu, care a inclus 567 pacienți ventilați mecanic, cărora a fost administrat tratamentul antibacterian timp de 15 zile până la episodul de infecție pulmonară, 65% PN au fost cauzate de *Ps.aeruginosa* sau *Acinetobacter spp.* care au manifestat polirezistență antibacteriană [124]. Reșind din cele menționate, ghidurile internaționale în vigoare nu recomandă utilizarea pe larg a tratamentului antibacterian sau a antisepticelor orale cu scop de profilaxie, în special în staționările cu o rată mare de GMR [7, 8].

Deși **alimentația enterală** este un factor de risc pentru dezvoltarea PN (datorită aspirației posibile al conținutului gastric) [1, 13, 125], ea este preferată nutriției parenterale. Ultima este asociată cu riscul major de infectare a cateterilor intravenoase sau atrofie ciliilor mucoasei gastrointestinale, ce favorizează translocarea microbiană intestinală [1].

Poziția îndelungată a pacientului în clinostatism înlesnește microaspirația, dar și aspirația conținutului gastric în căile respiratorii inferioare [1, 5, 15, 22]. De exemplu, un grup de cercetători din Spania a examinat culturile obținute din conținutul gastric, orofaringe și aspiratul endobronșic de la pacienții aflați în clinostatism. În majoritatea specimenilor au fost identificați aceeași germeni patogeni [126]. Un alt studiu a demonstrat că poziția pacientului în semidecubit în primele 24 ore de ventilație mecanică este un factor de risc independent asociat dezvoltării PAV [121]. Din cele menționate, cu scop de profilaxie se recomandă poziția pacientului în semidecubit [1, 127].

Este cunoscut faptul, că pacienții după **intervențiile chirurgicale** au risc sporit de a dezvolta PN față de pacienții non-chirurgicali [15]. Cunnion K.M. et. al. au identificat 2 factori independenți asociați PN (ventilația mecanică cu durata de peste 2 zile și insuficiența multiplă de organe) în grupul pacienților postchirurgicali, iar în grupul pacienților non-chirurgicali doar ventilația mecanică este semnificativă [128]. Se pare că și tipul intervenției chirurgicale influențează riscul de PAV. De exemplu, pacienții după intervențiile cardio-toracice și intervențiile în TCC mai des dezvoltă PN comparativ cu pacienții după alte intervenții chirurgicale [124].

1.4 Manifestările clinico-paraclinice și aspecte evolutive în pneumoniile nosocomiale

1.4.1 Aspectele clinice

Manifestările clinice în pneumoniile nosocomiale sunt foarte nespecifice și nu există semne sau simptome patognomonice care ar indica în mod direct la această patologie [129-132]. De obicei pacienții acuze febră, tuse cu spută purulentă instalată recent sau agravarea acesteia.

Față de pneumoniile comunitare dispneea și durerea toracică sunt mai rare sau denotă o patologie pulmonară preexistentă. Examenul fizic în PN pune în evidență sindromul de condensare pulmonară cu multiple raluri umede, dar care la fel se pot datora bolilor asociate [131, 133, 134].

Paleta manifestărilor clinice în PN sau PAV cuprinde diverse forme evolutive ale patologiei, de la asimptomatică până la sepsis complicat cu MODS. O pneumonie nosocomială poate debuta acut sau insidios. Debutul acut poate prevesti un eventual sindrom septic cu progresare rapidă a infiltratelor pulmonare radiologic și insuficiența multiplă de organe clinic [129]. Deși prezentarea asimptomatică a PN este excepțională, în asemenea cazuri doar radiografia toracelui modificată confirmă diagnosticul. Și din contra, hipotensiunea, dereglările electrolitice severe, lactoacidoza, insuficiența renală și hepatică denotă un sindrom septic, care la fel poate fi cauzat de PN. Tabloul clinic variază în dependență de tipul PN și agentul patogen cauzal. Publicațiile existente prezintă diverse date despre manifestările clinice în PN, cel mai frecvent menționate fiind: febra 25-82%, durerea toracică 4-46%, tusea cu expectorații purulente 24-85%, dispneea 12-76%, consolidarea pulmonară 64%, ralurile umede 85%, frotația pleurală 5% [32, 129, 135-138].

1.4.2 Modificările de laborator

Modificările parametrilor de laborator în pneumoniile nosocomiale sunt nespecifice și traduc prezența sindromului inflamator infecțios: leucocitoza cu devierea formulei leucocitare spre stânga, VSH majorat sau leucopenia (14,5-56%), hipoalbuminemia (29-52%), sau valorile elevate ale LDH (4-48%) [31, 69, 134, 136, 139].

Un interes aparte reprezintă determinarea biomarkerilor proinflamatori (procalcitonina, proteina C-reactivă) ca și un instrument prognostic, dar și reper de ghidare în tratamentul antibacterian al pneumoniilor nosocomiale. Valorile serice ale procalcitoninei cresc semnificativ sub acțiunea endotoxinelor bacteriene [140], astfel s-a intuit rolul prognostic al acestui biomarker și în evaluarea PN [7]. Aceleași așteptări au fost și vis-a-vis de proteina C-reactivă, care și-a demonstrat eficacitatea în evaluarea pneumoniilor comunitare severe [141, 142]. Din păcate, nici un studiu efectuat până la moment nu a demonstrat eficacitatea acestor biomarkeri nici în evaluarea pneumoniilor nosocomiale, nici în prezicerea momentului de inițiere și/sau escaladare a tratamentului antibacterian în cazul acestor pneumonii [143-145]. Astfel, ghidurile în vigoare nu recomandă utilizarea acestor instrumente pentru evaluarea diagnosticului sau a tratamentului antibacterian în pneumoniile nosocomiale [7, 8].

1.4.3 Modificările radiologice

Modificările radiologice descrise la pacienții cu PN nu sunt specifice. Spectrul acestora include semne de consolidare pulmonară, de sindrom cavităar sau de afectare pleurală [14, 131].

Wunderink R. et al., analizând radiogramele a 69 de pacienți cu PAV confirmată morfopatologic, au constatat că în 79,7% modificările radiologice au fost prezentate de opacități alveolare, în 56,5% - bronhogramă aerică și în 29% cazuri - semnul siluetei [146]. În majoritatea cazurilor opacitățile alveolare au o distribuție bilaterală (14-69%) și implică mai mulți lobi (28-71%) [15, 31, 32, 136, 138, 139, 146, 147]. În diversele studii revărsatul pleural a fost prezent între 8% și 45% cazuri de pneumonie nosocomială [32, 136, 138, 139].

Examenul radiologic în PN are și unele limitări, astfel că în unele studii specificitatea acestuia nu depășește 35% [146, 148, 149]. De exemplu, efectuarea unei radiografii pulmonare în SATI cu un dispozitiv portativ sau filmele de calitate joasă reduc semnificativ acuratețea diagnostică a acestui test. Într-un alt studiu, care a inclus 20 de pacienți cu PAV după intervenții chirurgicale, a fost demonstrat că în 26% cazuri opacitățile pulmonare au fost detectate în cadrul examenului tomografic, pe când clișeele radiologice erau nemodificate [148, 150]. La anumite categorii de pacienți: cu neutropenii de diferită etiologie, cu DZ, cu deshidratare, cu uremie sau etilism cronic, modificările radiologice se detectează mai tardiv [151]. O altă problemă în evaluarea sindromului de condensare pulmonară la un pacient cu PN este diagnosticul diferențial cu modificările similare date de edemul pulmonar, TEAP, pneumonita chimică, SDRA sau atelectazii [147, 148, 152-154].

1.4.5 Diagnosticul pneumoniilor nosocomiale

Diagnosticul pneumoniilor nosocomiale urmărește două obiective: confirmarea pneumoniei care explică manifestările clinico-paraclinice nou apărute și determinarea agentului patogen ce a cauzat această pneumonie. Diagnosticul pozitiv de PN reunește simptomele și semnele clinice de o infecție respiratorie (febră instalată recent, spută purulentă, leucocitoză, hipoxie) confirmată radiologic prin infiltrate pulmonare noi sau progresive [1, 4, 14, 26, 155, 156]. Actualmente nu este cunoscut “standardul de aur” pentru confirmarea diagnosticului de PN, fapt confirmat și în unul dintre studii, în care au fost examinate specișenele histologice și microbiologice prelevate postmortem de la pacienții cu pneumonii nosocomiale, a fost demonstrat că modificările radiologice cu 2 sau mai multe criterii clinice au sensibilitate de doar 69% și specificitate de 75% în diagnosticul acestor pneumonii [155]. În acest sens, ghidurile internaționale evidențiază două strategii de diagnostic a PN - strategia clinică și strategia bacteriologică și recomandă asocierea acestora pentru optimizarea diagnosticului și managementului PN [1, 7, 8, 15].

Abordarea clinică

Tabloul clinic în pneumoniile nosocomiale este nespecific și cuprinde sindromul de impregnare infecțioasă și manifestările sindromului de condensare pulmonară (dispnee și tuse cu

expectorații purulente) ambele instalate recent. Dispneea și durerea toracică sunt mai puțin frecvente în comparație cu PC și mai mult denotă o patologie asociată [14, 134]. Abordarea clinică stabilește diagnosticul de PN în prezența a cel puțin două manifestări clinice (febră > 38°C, leucocitoză $\geq 12 \times 10^9/l$ sau leucopenie $< 4 \times 10^9/l$, expectorații purulente) și a infiltratului pulmonar (nou sau progresiv) la examenul radiologic [1, 15, 157, 158]. Primele dificultăți apar la etapa evaluării semnelor de infecție (febră, leucocitoză, tahicardie), care sunt nespecifice și pot apărea în oricare stare patologică asociată cu eliberarea masivă de citokine (traumă, perioadă precoce postoperatorie, plagă deschisă) [15, 159]. Apariția acestor semne în primele 72 ore după intervenție chirurgicală coincide cu perioada precoce posttraumatică sau postchirurgicală și nu este concludentă doar pentru infecție respiratorie [15]. Totodată, instalarea mai tardivă a febrei și leucocitozei este mai sugestivă pentru un proces infecțios, dar care nu neapărat indică o pneumonie (edemul pulmonar cu/fără infarct pulmonar) [15].

O altă provocare în diagnosticul PN este interpretarea opacităților radiologice, infiltratele pulmonare fiind date și de alte procese neinfecțioase: edemul pulmonar (cardiogen, noncardiogen), SDRA, atelectazia, TEAP [1, 15, 22]. De exemplu, atelectaziile sunt cele mai frecvente printre modificările radiologice pulmonare întâlnite la pacienții din SATI și doar radiografiile repetate ar contribui la diagnosticul diferențial cu o pneumonie [15, 160]. Câteva studii au încercat să demonstreze acuratețea radiografiilor „portative” în SATI [15, 146, 149, 161-164]. Wunderink R. et al. au studiat 24 de cazuri de PAV confirmate prin examenul morfologic. În acest studiu nici un semn radiologic de pneumonie nu a avut o precizie diagnostică înaltă, decât semnul de bronhogramă aerică, care a corelat cu prezența pneumoniei în 64% cazuri [15, 146].

Pentru optimizarea diagnosticării pneumoniilor nosocomiale în 1991 Pugin J. et al. a elaborat scorul clinic de infecție pulmonară (SCIP), care întrunește date clinice, radiologice, fiziologice (oxigenarea) și microbiologice [1, 165]. Scorul peste 6 puncte este sugestiv pentru pneumonie și corelează cu rezultatul sputoculturii. Având în vedere că rezultatele microbiologice nu pot fi obținute la toți pacienții cu PN, Singh N. et al. au propus varianta modificată a acestui scor [1, 166], care permite ghidarea pacientului în lipsa sputoculturilor pozitive. SCIP modificat este deosebit de util în deescaladarea/întreruperea antibioticoterapiei inutile deja la a 3-a zi la pacienții cu o probabilitate mică de pneumonie nosocomială (scorul sub 6 puncte) [1, 22, 26, 166].

Rezultatele consistente ale numeroase studii demonstrează că inițierea tardivă a antibioticoterapiei crește semnificativ mortalitatea prin PN [26, 96, 167, 168]. Din acest motiv abordarea clinică susține inițierea promptă a tratamentului antibacterian empiric la toți pacienții

cu suspjecție de PN. Evident, selectarea acestui tratament trebuie ajustată la datele de antibioticorezistență locală, iar la obținerea datelor microbiologice tratamentul poate fi corijat [26]. Astfel, principalul inconvenient al abordării clinice este supradiagnosticarea pneumoniilor nosocomiale și administrarea tratamentului antibacterian în exces, neavând rezultatele investigațiilor microbiologice [1, 169].

Abordarea bacteriologică

Tratamentul incorect sau întârziat al pneumoniilor nosocomiale considerabil agravează prognosticul pentru acești pacienți [14, 96, 134, 170-173] și solicită utilizarea preparatelor antimicrobiene cu un spectru suficient de larg pentru a combate germeii cel mai frecvent implicați [1, 14, 69, 174, 175]. Totodată, utilizarea antibioticelor în exces, în special în SATI, determină mortalitatea înaltă în secțiile respective [14, 176-180]. Astfel, scopul principal al abordării bacteriologice în diagnosticul PN este scurtarea la minim perioadei de administrare a tratamentului empiric cu antibiotice de spectru larg de acțiune și reducerea numărului preparatelor antibacteriene prescrise. Abordarea bacteriologică ghidează decizia de inițiere a tratamentului antibacterian și este utilă pentru selectarea și/sau modificarea antibioticoterapiei în concordanță cu agentul patogen identificat.

Această abordare presupune însămânțarea specimenelor respiratorii (spută, aspirat traheal, lavaj bronhoalveolar, periaj protejat) la toți pacienții cu PN. Actualmente, nici una dintre tehnicile de prelevare a sputei nu a demonstrat superioritatea sa [14, 181-183] (sensibilitatea și specificitatea testelor variază în diferite studii de la 70 la 100% și 60-100% respectiv) [14, 184], iar cea mai recomandată fiind aceea, care cel mai rapid oferă datele microbiologice necesare (în spitalul respectiv) [14, 34].

Câteva studii au comparat tehnicile bronhoscopice de prelevare a specimenilor respiratorii (lavaj bronhoalveolar, periaj protejat) cu cele nonbronhoscopice (spută liber expectorată, aspirat traheal) [14, 169, 185-187]. Rezultatele obținute indică că prelevările bronhoscopice nu influențează indicii mortalității, durata spitalizării, durata ventilației mecanice sau durata internării în SATI [14, 186].

Rezultatul examenului sputei trebuie interpretat cu prudență. În mod ideal probele pentru sputocultură trebuie transportate în laboratorul microbiologic în primele 30 min de la colectare. Orice întârziere contribuie la creșterea bacteriilor Gram negative sau florei stafilococice și minimizează prezența altor patogeni precum *Str.pneumoniae* sau *H.influenzae* [14, 188]. În cazul când examenul microbiologic nu poate fi efectuat imediat, se recomandă stocarea probelor în frigider sau congelarea lor pentru 24 ore [14, 189-191]. În cadrul diagnosticul etiologic este necesară și evaluarea cantitativă a culturii microbiene și confirmarea creșterii a acesteia peste

concentrația limită (sub această valoare se presupune colonizarea) [26, 192]. Concentrația limită depinde de metoda de colectare a sputei și de inițierea sau modificarea tratamentului antibacterian [1, 14]: pentru sputocultură $\geq 10^6$ UFC/ml, pentru aspiratul transtraheal $\geq 10^5$ UFC/ml, pentru lavajul bronhoalveolar $\geq 10^4$ UFC/ml [14]. În cazul în care tratamentul antibacterian a fost deja inițiat sau a fost modificat în ultimele 24–72 ore anterior prelevării sputei, valoarea diagnostică a testului descrește din contul rezultatelor fals negative [14, 187, 193, 194]. În acest sens este foarte important de a preleva sputa până la inițierea antibioticoterapiei, dar dacă nu este posibil, concentrația limită a sputoculturii poate fi micșorată de cel puțin 10 ori [14, 193, 195, 196].

În caz de suspecție de PN se va efectua și analiza microbiologică a sângelui. Agentul patogen izolat din hemocultură poate fi considerat drept cauza pneumoniei doar dacă coincide cu specia izolată din sputocultură [14, 134, 155], astfel că în studiile de referință sensibilitatea testului nu depășește 10-25%.

1.5 Predictorii evoluției fatale

Impactul major al pneumoniilor nosocomiale se datorează și unei rate înalte de mortalitate. Astfel, în diferite studii mortalitatea generală variază între 30-70%, pe când mortalitatea atribuabilă (decese printre pacienții cu PN, care nu ar fi survenit în absența pneumoniei) este estimată la 30-50% [1, 2, 14]. În studiul din 2016 efectuat de Micek et al. a fost demonstrat că pacienții cu PN au un risc de deces de 8,4 ori mai mare față de pacienții neafecțați de o pneumonie nosocomială [197]. În acest context în literatura de specialitate sunt publicate mai multe studii consacrate factorilor de risc pentru evoluția fatală a bolii [198, 199].

Rezultatele analizei a 269 de cazuri de PN cauzată de germenii Gram negativi internate într-un spital de nivel terțiar din China au evidențiat următorii factori de deces: vârsta pacientului (> 70 ani) (OR 3,05; 95% CI: 1,29–7,22; $p=0,01$), internarea în SATI (OR 5,92; 95%CI: 1,58–22,10; $p=0,01$), limfopenia (OR 2,50; 95% CI: 1,09–5,72; $p=0,03$), infecția cu germenii Gram negativi MDR (OR 6,02; 95%CI: 1,89–19,16; $p < 0,001$) și nivelul majorat al ureei în sânge (OR 1,08; 95% CI: 1,01–1,14; $p=0,02$) [200]. Într-un alt studiu de un grup de autori lituanieni, care a inclus 60 de cazuri de PAV cauzată de *Acinetobacter baumannii* rezistent din secțiile de ATI, drept predictorii independenți ai fatalității au fost descriși sexul feminin, scorul SOFA $> 11,5$ puncte și hemotransfuzia până la episodul de PAV [201]. Datele unei cohorte din Turcia de 108 pacienți cu PAV și PN enumeră printre factorii independenți de risc pentru evoluția nefastă a bolii prezența BPOC (OR 3,15; 95% CI: 1,06–9,38; $p=0,039$) și dezvoltarea șocului septic în evoluția pneumoniei (OR: 3,83, 95% CI: 1,26–11,60; $p=0,018$) [202]. Analizând 120 pacienți cu

pneumonii nosocomiale (91 dintre care au fost cu PAV), un grup de autori din India a confirmat necesitatea în ventilație mecanică invazivă, staționarea prelungită în SATI, scorul înalt APACHE II la internare și infectarea cu *Acinetobacter baumannii* multidrorezistent drept factori de risc pentru sfârșitul letal în PN [203]. Analiza efectuată de Micek et al., care a inclus 742 pacienți cu PN, PAV și pneumonii comunitare cauzate de *Ps.aeruginosa* din 12 spitale din SUA, Franța, Germania, Spania și Italia, a evidențiat următorii factori independenți de deces în PN - prezența tulpinelor MDR de *Ps.aeruginosa*, pentru PAV – terapia antibacteriană inițială neadecvată, vârsta pacientului, scorul majorat de comorbidități Charlson, bacteriemia și administrarea vasopresorilor [204]. Același studiu a demonstrat rolul prognostic pozitiv pentru deces al tratamentului antibacterian anterior episodului de PAV. În continuarea studiului menționat anterior au fost analizați 226 pacienții cu PN cauzate de tulpinele MDR de *Ps.aeruginosa*. Astfel, pe lângă infecția cu tulpinele MDR (OR: 1,39; 95% CI: 1,05-1,83; p=0,021), insuficiența cardiacă, vârsta pacientului, VMI și bacteriemia au fost factori de risc independenți pentru evoluția fatală a pneumoniilor nosocomiale [205].

Rolul instrumentelor prognostice existente în evaluarea pneumoniei comunitare la pacienții cu pneumoniile nosocomiale

Evoluția gravă a pneumoniilor nosocomiale a impus precăutarea unor instrumente utile pentru prezicerea evenimentelor negative în cursul acestor pneumonii. În acest context, în mai multe publicații a fost cercetată aplicabilitatea scorurilor uzuale de prognosticare a evoluției pneumoniilor comunitare în evaluarea pacienților cu PN [206]. Astfel, Oktariani et al. a găsit o sensibilitate de 87,5% și o specificitate de 67,3% pentru scorul clasic CURB-65 în a prognostica mortalitatea precoce (de 14 zile) în PN (AUC 0,81; 95% CI: 0,72-0,89) sau necesitatea în VMI (AUC 0,86; 95% CI: 0,76-0,96) [207]. Al-Badawy et al. [208], care analizează aplicabilitatea scorurilor PSI, CURB-65, IDSA/ATS, SMART-COP, SMRT-CO și SOAR în apariția complicațiilor severe (moartea sau durata suportului ventilator invaziv, durata internării în SATI), raportează o acuratețe bună de discriminare a riscului de deces în cazul scorurilor SMART-COP (AUC 0,82), SMRT-CO (AUC 0,801) și PSI (AUC 0,806), pe când cea mai bună abilitate de a prezice durata VMI a fost raportată pentru scorurile SMART-COP și IDSA/ATS. Scorul CURB-65 în studiul menționat a arătat o sensibilitate înaltă de 90%, dar o specificitate de doar 36,7% în capacitatea de a prognostica sfârșitul letal la pacienții cu PN. Rezultate similare au fost prezentate și de un grup de autori din Japonia care au evaluat puterea prognostică în evoluția fatală a PN a scorurilor PSI, CURB-65, IDSA/ATS, A-DROP și I-ROAD [209]. Studiul a concluzionat că scorurile CURB-65 (AUC 0,651; 95% CI: 0,598-0,705; p = 0,02) și IDSA/ATS (AUC 0,659; 95% CI: 0,612-0,707; p = 0,03) sunt semnificativ inferioare scorului PSI (AUC

0,717; 95% CI: 0,673-0,761), care a fost recomandat de către autori ca și instrument veridic de prognostic de deces în pneumoniile nosocomiale. În studiul publicat de Fang et al. [210] a fost argumentată superioritatea scorurilor PSI, CURB-65 și SCAP versus IDSA/ATS, SMART-COP, SMRT-CO și SOAR la pacienții cu PAÎM în evaluarea riscului de deces: AUC_{SCAP} 0,71; AUC_{PSI} 0,70 și $AUC_{CURB-65}$ 0,66. Totodată scorurile IDSA/ATS, SMART-COP și SCAP au prezicere mai bună în necesitatea de internare în SATI. Rasheedy D. a aplicat aceleași două instrumente clasice de evaluare a severității (PSI, CURB-65) precum și scorul SMART-COP cu scopul discriminării dintre pacienții cu pneumonii nosocomiale care necesită tratament vasopresor, VMI sau au risc de evoluție fatală [211]. Rezultatele obținute au demonstrat superioritatea PSI (AUC 0,791; 95% CI: 0,625-0,959) în prezicerea mortalității și necesității VMI față de celelate două scoruri. Concluzii similare au fost prezentate și de un studiu din Korea, în care acuratețea scorurilor PSI și CURB-65 a fost acceptabilă, dar semnificativ mai mică față de acuratețea lor în pneumonii comunitare [212], dar și de Falcone et al., care a evaluat scorurile PSI, CURB-65 și SCAP pe un lot de 90 pacienți cu PAÎM în comparație cu 223 pacienți cu PCS [213] și de Carraba et al., care a analizat o cohortă de 307 pacienți cu PAÎM [214]. Un alt studiu realizat de El-Solh et al., în care a fost analizată acuratețea scorurilor SOAR, CURB, CURB-65 și CRB-65 în prognosticarea decesului printre pacienții cu pneumoniile nosocomiale asociate îngrijirilor medicale specializate, a concluzionat inferioritatea scorului CURB-65 și a variantelor simplificate ale acestuia față de scorul SOAR (AUC 0,765; 95% CI: 0,724-0,803; $p < 0,001$) [215]. În studiul semnat de un grup de autori turci, care a inclus 63 cazuri de PAV cu rata mortalității de 54%, a fost analizată valoarea predictivă a fatalității a scorurilor SCIP, APACHE II și SOFA [216]. Autorii au concluzionat că din cele trei instrumente prognostice analizate cea mai înaltă acuratețe a prezentat-o scorul APACHE II (AUC 0,81; 95% CI: 0,70-0,92; $p = 0,001$), pe când scorul clinic de infecție pulmonară a avut cea mai mică valoare predictivă (AUC 0,63; 95% CI: 0,50-0,77; $p = 0,069$).

1.6 Pneumoniile nosocomiale asociate îngrijirilor medicale specializate

În 2005 ghidul ATS/IDSA introduce noțiunea de pneumonie nosocomială asociată îngrijirilor medicale specializate (PAÎM) pentru definirea unei pneumonii dezvoltate la pacienții, care contactează cu sistemul medical (fie prin staționare în centrele de îngrijire medicală, fie prin proceduri și/sau tratamente îndelungate pentru o patologie asociată) și au riscul sporit de a contracta o infecție pulmonară cu germenii multidrorezistenți [1]. Acest subiect a stârnit un val de publicații în literatura de specialitate, care fie vin în susținerea conceptului de relevanță clinică a PAÎM [217-219], fie îl critică [220], subiectul fiind disputat și actualmente [7, 8].

Mai multe studii efectuate de specialiștii din diferite țări au demonstrat că incidența PAÎM variază între 15% și 40% printre pacienții care au necesitat spitalizare [32, 221-223]. Cel mai mare studiu retrospectiv efectuat de Kollef et al. în 2005 a cuprins 4543 pacienți cu pneumonii cu sputoculturi pozitive. Autorii au demonstrat că 21,7% de cazuri de pneumonii sunt asociate îngrijirilor medicale specializate și sunt cauzate de germeni MDR [224]. Indicele letalității în cazul PAÎM variază în diferite studii între 5% și 40% [136, 221, 225-227]. În unele studii, care au comparat evoluția PAÎM față de PC, a fost demonstrat că rata mortalității este de până la de 3 ori mai mare la pacienții cu PAÎM [221, 225, 226, 228], explicată de autori prin inițierea unui tratament antibacterian inadecvat, care nu vizează și flora multidrogrezistentă. În susținerea ipotezei vine articolul publicat de Shindo et al., în care rata germeilor MDR izolați în lotul PAÎM (141 pacienți) a fost semnificativ mai mare comparativ cu lotul PCS (230 pacienți) (22,2% versus 1,9%; $p = 0,002$), iar infecția cu germenii MDR a sporit considerabil insuccesul tratamentului antibacterian (OR 14,0; 95% CI: 4,5-43,6; $p < 0,001$) [229]. Cu rezultate similare vin și autorii din Korea, care au concluzionat că față de pacienții cu pneumonii comunitare severe pacienții cu PAÎM mai frecvent sunt infectați cu flora MDR ($p = 0,044$), mai frecvent sunt supuși unui tratament antibacterian inițial ineficient ($p = 0,032$), au o durată mai lungă de spitalizare ($p < 0,001$), înregistrează un scor PSI mai mare ($p = 0,001$) și, ca urmare, au o rată de deces mai mare ($p = 0,001$) [230]. În contradicție cu datele citate mai sus, vin rezultatele cercetării efectuate de un grup de autori din Germania, care au demonstrat că din grupul agenților MDR doar *Staph.aureus* a fost mai des izolat de la pacienții cu PAÎM versus PC [231]. Concomitent este menționată o rată similară de izolare a *Str.pneumoniae* în ambele cohorte de studiu, precum și o frecvență mică ($< 5\%$) de germenii multidrogrezistenți printre pacienții cu pneumoniile nosocomiale asociate îngrijirilor medicale specializate, alături de indicii letalității mai mare în lotul PAÎM. Autorii mai subliniază că la aplicarea scorului CRB-65 pacienților cu PAÎM le-a fost atribuită evoluția severă a pneumoniei, dar care, totuși, nu a necesitat intervenție suplimentară prin VMI sau tratament antibacterian suplimentar. Analiza tip caz-control a 476 pacienți (238 cu PAÎM și 238 cu PCS) efectuată de Polverino et al., la fel nu a găsit diferențe semnificative în tabloul etiologic al pneumoniilor în cohortele studiate [232]. Iar durata prelungită de spitalizare, rata reinternării în staționar și letalitatea înaltă în grupul PAÎM a fost explicată prin prezența comorbidităților severe printre acești pacienți.

O serie dintre publicațiile existente a încercat să diferențieze etiologia și aspectele evolutive PAÎM de celelalte tipuri ale pneumoniilor nosocomiale (PN și PAV) [233, 234]. De exemplu, un grup de autori din România, care a evaluat 606 cazuri de pneumonii nosocomiale și comunitare din cadrul serviciilor medicale terțiare din Cluj-Napoca, a constatat că germenii

ESKAPE au fost mai frecvent identificați la pacienții cu pneumoniile asociate îngrijirilor medicale comparativ cu cele comunitare (OR 4,618; 95% CI: 2,77-7,69) și la pacienții cu PN/PAV versus PAÎM (OR 1,8; 95% CI: 1,26-2,55) [235]. O analiză retrospectivă a 1184 cazuri de pneumonii nosocomiale a pus în evidență predominarea germenilor Gram negativi (*Ps.aeruginosa* și *Acinetobacter spp.*) în etiologia PAÎM la fel ca și în celelate pneumonii nosocomiale [236]. În același context Kollef et al. remarcă predominarea *Staph.aureus* în toate formele de pneumonii nosocomiale și prezența mai mare a acestui agent patogen la PAÎM față de PC [224]. Rata mortalității printre pacienții cu PAÎM a fost comparabilă cu rata mortalității a pacienților cu PN, mai mică față de PAV, dar semnificativ mai mare față de PC. Un alt studiu realizat de Maruyama et al. a comparat 75 pacienți cu pneumonii asociate îngrijirilor medicale specializate cu 33 pacienți cu pneumonii nosocomiale (studiul nu a inclus pacienții după un suport ventilator invaziv) [137]. Analiza spectrului etiologic al acestor pacienți a demonstrat o rată semnificativ mai mică a germenilor MDR (*Staph.aureus* și *Enterobacteriaceae*) printre pacienții cu PAÎM precum și o rată mai mică de deces printre acești pacienți comparativ cu PN. Venditti et al. au analizat pneumoniile nosocomiale asociate îngrijirilor medicale specializate prin prisma instrumentelor prognostice utilizate în evaluarea pneumoniilor comunitare [32]. Conform rezultatelor studiului, care a inclus 223 pacienți cu PCS, 90 pacienți cu PAÎM, pacienții cu pneumoniile nosocomiale au înregistrat mai multe puncte la calcularea scorurilor PSI și CURB-65, astfel poziționându-se în clasele mai mari de risc de evoluție nefastă ($p < 0,001$). În contrast cu studiul anterior, autorii spanioli au găsit că 82% cazuri de PAÎM (122 pacienți din lotul de 150 cazuri) au avut o evoluție ușoară sau moderată la aplicarea scorului CRB-65 [237].

1.7 Problema antibioticorezistenței în pneumoniile nosocomiale

Germenii grupați sub acronimul ESKAPE: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Enterobacter spp.* [1, 7-9, 14, 47, 238, 239] sunt menționați ca și cei mai importanți agenți patogeni responsabili de dezvoltarea pneumoniilor nosocomiale. Pe lângă incidența înaltă, grupul ESKAPE reprezintă și un pericol global prin rata extrem de înaltă de antibioticorezistență la majoritatea preparatelor existente [10, 11, 240]. Aceasta este realizată prin mai multe mecanisme: 1) pierderea numărului de pori membranari, ce împiedică trecerea medicamentului în interiorul celulei (carbapenemii); 2) prezența β -lactamazelor în spațiul periplasmatic, ce degradează preparatele β -lactaminice (inclusiv carbapenemii); 3) activitatea exagerată a pompelor transmembranare de eflux, care elimină medicamentul din bacterie înainte ca acesta să-și manifeste efectul (β -lactaminice, fluoroquinolone, aminoglicozide, tetraciline,

cloramfenicol); 4) secreția unor fermenți, care modifică medicamentul și îl lipsesc de efectele sale (aminoglicozide, ciprofloxacina); 5) mutațiile la nivelul țintelor de aplicare a antibioticului, astfel că medicamentul nu realizează conexiunea cu ținta specifică (fluoroquinolone); 6) mutațiile și modificările ribozomale, care împiedică medicamentul să inhibe sinteza proteinelor (tetraciline, aminoglicozide); 7) eliberarea fermenților de rezistență, care permit ocolirea efectului antibacterian (trimetoprim, sulfonamide); 8) mutațiile la nivelul lipopolizaharidelor membranare, care fac imposibilă fixarea preparatului de celula-țintă (polimixine) [241-243].

De exemplu, *Ps.aeruginosa* manifestă rezistență multiplă intrinsecă la diferite preparate antimicrobiene, realizată prin pompe de eflux [241] sau prin reducerea porilor transmembranari [244, 245], care poate cauza rezistența concomitentă la imipenem și meropenem sau specific doar la imipenem cu sensibilitate păstrată pentru alte β -lactaminice [246-248]. *Kl.pneumoniae* manifestă rezistență la ampicilină și alte aminopeniciline, dar poate dobândi rezistență la cefalosporine și aztreonam grație producerii unor lactamaze de spectru larg (*extended-spectrum β -lactamases* - ESBLs) [243, 249]. *Enterobacter spp.* produc o β -lactamază cromozomială, care permite dezvoltarea rezistenței la cefoxitin și cefotetan, dar cu păstrarea sensibilității la carbapenemi. *Staph.aureus* produce forme speciale de proteine penicilin-fixatoare (PBP – *penicillin-binding protein*), care reduc afinitatea de conexiune cu antibiotice β -lactaminice [250]. Tot prin intermediul PBP este realizată și rezistența germenului la meticilină și oxacilină, astfel rezultând tulpinile MRSA (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*).

Rata rezistenței tulpinilor microbiene intraspitalicești a înregistrat o creștere dramatică în ultimele decenii și actualmente reprezintă una dintre cele mai mari probleme ale comunității medicale. Antibio rezistența variază nu doar de la o regiune (țară) la alta, dar și de la un spital la altul [22, 26], precum și în cadrul unui spital, fiind diferită în funcție de profilul secției. În 2005 experți ai *American Thoracic Society* au conturat factorii de risc implicați în infectare și colonizarea cu germenii MDR, printre care cei mai importanți sunt timpul instalării infecției și tratamentul antibacterian precedent [1, 14]. De exemplu, pacienții cu pneumoniile nosocomiale cu debutul precoce au un prognostic mai bun deoarece mai frecvent sunt afectați de germenii cu o sensibilitate antibacteriană bună (*H.influenzae*, *Str.pneumoniae*, formele MSSA ale *Staph.aureus*). Pe când la pacienții cu debutul tardiv al pneumoniei mai des sunt izolați *Ps.aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, MRSA și alți germenii Gram negativi multirezistenți, care sporesc mortalitatea în acest grup [1, 14, 28, 251]. Utilizarea controlată, dar mai ales necontrolată, a preparatelor antibacteriene cu spectru larg de acțiune are un impact major asupra microflorei umane, ceea ce stimulează colonizarea orofaringeană și infectarea cu germenii multi-rezistenți. Un studiu efectuat de Rello et al. a demonstrat că printre pacienții cu PAV, care au

suportat un tratament antibacterian anterior, pneumoniile cauzate de *Ps.aeruginosa* sau bacilii Gram negativi multirezistenți (*Serratia marcescens* sau *Proteus mirabilis*) sunt mai frecvente comparativ cu pneumoniile provocate de cocii Gram pozitivi sau *H.influenzae* [14, 37].

În contextul prevenirii afectării cu MDR, în literatura de specialitate au apărut mai multe studii, care au evaluat factorii de risc importanți în dezvoltarea pneumoniilor nosocomiale prin agenții multidrogrezistenți. Un exemplu ar fi analiza a 206 cazuri de PAÎM realizată de Wang et al. în care s-a demonstrat că riscul infectării cu germenii MDR crește odată cu clasa de risc a pneumoniei calculată prin scorul PSI [252]. Totodată au fost evidențiați și factorii de risc pentru achiziționarea germenilor rezistenți pentru diferite clase de severitate a PN: îngrijirea plăgii postoperatorii la domiciliu sporește riscul infectării cu MRSA în pneumoniile din clasa PSI V ($p = 0,045$), iar alimentarea prin tubul nasogastric (OR 3,88; 95% CI: 1,75-8,60; $p = 0,006$) și bronșiectaziile (OR 3,12; 95% CI: 0,66-14,69; $p = 0,007$) sunt factori de risc pentru MDR în pneumoniile din clasa PSI III și IV. Într-un alt studiu semnat de autori portughezi au fost evidențiați ca și factori independenți de risc ai infecției MDR vârsta pacientului (OR 1,7; $p = 0,001$) și aflarea în staționar în ultimele 12 luni (OR 1,7; $p = 0,048$). În același timp tratamentul antibacterian anterior episodului de PN a fost raportat ca și factor de risc independent pentru infecția cu germenii din grupul ESKAPE (OR 7,2; $p < 0,001$) [253]. Rezultate similare au prezentat și Seligman et al., care au demonstrat că administrarea antibioticelor cu spectru larg de acțiune în perioada de 10 zile anterior apariției episodului de pneumonie este un predictor independent de infectare cu germeni MDR (OR 3,45; 95% CI: 1,56-7,61; $p = 0,002$) [254]. Este de menționat că acest studiu a cuprins cazurile de PN la pacienții care nu au fost supuși VMI. Printre factorii asociați infecției cu agenții multidrogrezistenți evidențiați prin analiza univariată au mai fost: BPOC, ICC, IRC, hemodializa cronică, cateterizarea uro-genitală și prezența altor infecții extrapulmonare.

În același context mai multe studii au venit cu date despre factorii de risc asociați infecției cu unii din germeni specifici din grupele ESKAPE (MRSA și *Ps.aeruginosa*) [11, 47, 246, 255]. De exemplu, mai mulți autori susțin că internarea în staționar în precedentele 90 de zile și necesitatea de tratament în cadrul secției ATI sunt cei mai frecvenți factori de risc asociați infecției cu MRSA [256-258], precum și staționarea pacientului într-o instituție medicală de îngrijire specializată [256]. Shindo et al., analizând o cohortă de 1413 pacienți cu PAÎM și PC (incidența de MRSA a constitui 9,6%), au evidențiat următorii factori independenți de asociere a acestui agent patogen: hemodializa cronică, anemestic de infecție cu MRSA și insuficiența cardiacă congestivă [259]. Suplimentar, internarea în staționar în precedentele 90 de zile, tratamentul antibacterian în precedentele 3 luni și administrarea antiacidelor au fost enumerați ca

și condițiile asociate riscului de infecție cu MRSA și cu alți germeni MDR. O altă serie de studii vine cu analiza factorilor de risc independenți asociați infecției cu *Ps.aeruginosa*. Printre acestea se regăsesc: comorbiditățile pulmonare, aflarea în spital în precedentele 90 de zile și alimentația enterală prin tubul nasogastric [260, 261]. Pornind de la premisele menționate și de la faptul că primul scor prognostic de infecție cu agenții multidrogrezistenți descris în ghidul ATS/IDSA [1] nu a demonstrat o acuratețe bună [262], mai mulți autori au venit cu propunerea unor instrumente noi de precizie a infecției cu germenii MDR [256, 259, 263-266]. De exemplu, în 2008, Shorr et al. [256] au propus un scor, în care au fost incluse: internarea în staționar în precedentele 90 de zile (4 p.), staționarea pacientului într-o instituție medicală de îngrijire specializată (3 p.), hemodializa cronică (2 p.) și necesitatea de internare în SATI (1p.). Autorii menționează că riscul de o infecție cu MDR crește odată cu numărul punctelor acumulate de un pacient în acest scor și constituie mai puțin de 20% în cazul unui scor mai mic de 3 puncte și mai mult de 75% la acumularea mai mult de 5 puncte. Scorul menționat mai sus, alături de un alt scor propus de autorii europeni (Aliberti et al.) [263], au fost validate în două cohorte mari de 3474 pacienți cu pneumonii și au demonstrat o putere discriminatorie bună (AUC 0,89 pentru ambele) în precizarea infecției MDR, precum și superioritatea lor față de scorul ATS/IDSA (AUC 0,77) [262]. Există și câteva instrumente prognostice derivate din analiza cohortelor asiatice [259, 264, 265, 267]. Spre exemplu, Shindo et al., efectuând o analiză prospectivă a 1413 pacienți (526 cu PAÎM și 887 cu PC), au concluzionat că scorul compus din 6 variabile clinice (internarea în staționar în precedentele 90 de zile, imunosupresie, tratamentul antibacterian în precedentele 3 luni, alimentația enterală prin tubul nasogastric, administrarea antiacidelor și staționarea pacientului într-o instituție medicală de îngrijire specializată) are o acuratețe mai bună în precizarea infecției MDR (AUC 0,79; 95% CI: 0,74-0,84), comparativ cu scorurile propuse de Shorr et al. (AUC 0,71; 95% CI: 0,66-0,77) și Aliberti et al. (AUC 0,66; 95% CI: 0,61-0,71) [259]. Ținem să subliniem, că până acum nici unul dintre scorurile menționate nu și-a demonstrat cert superioritatea, ceea ce a nu a permis implementarea pe scară largă în practică medicală a unuia dintre aceștea [255].

1.8 Rolul florei bacteriene secundare în evoluția pneumoniilor virale COVID-19

Pandemia globală cauzată de SARS-CoV-2 este în plină desfășurare, mai multe țări raportând un al patrulea val de infecție. Către luna octombrie 2021 OMS raportează peste 243 mln cazuri de infecție confirmată, dintre care 4,9 mln soldate cu deces [268]. Conform datelor raportate din seriile de pacienți COVID-19 din Wuhan, China [269, 270], infecția bacteriană secundară (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%. Cercetătorii francezi raportează că 28% (26/92) pacienți cu COVID-19 din secțiile ATI dezvoltă IBS [271], iar printre cei mai frecvenți agenți bacterieni se numără MSSA, *H.influenzae*, *Str.pneumoniae* și Enterobacteriaceae. Autorii mai menționează că cca 21% dintre tulpinile bacteriene izolate au fost rezistente la CS III. O incidență mai mică (9%) de IBS a fost raportată în unul din studiile din SUA, în care au fost analizați 289 pacienți cu COVID-19 [272]. Riscul de deces printre pacienții COVID-19 și co-infecție bacteriană secundară a fost de 3 ori mai mare față de pacienții fără IBS.

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 IBS [273].

De fapt, asocierea unei infecții bacteriene secundare nu este caracteristică doar pneumoniilor virale COVID-19. De exemplu, în pandemia gripală din anul 1918-1919 cei mai frecvenți agenți patogeni izolați de la pacienții cu pneumonii au fost *Hemophilus influenzae*, *Str.pneumoniae*, *Str.pyogenes* și/sau *Staph.aureus*[274]. În pandemia cu virusul gripal A(H1N1) din 2009, într-un lot de 683 pacienți cu pneumonii virale A(H1N1) severe, Rice et al. [275], au confirmat IBS în 30,3% (207/683) cazuri, dintre care 154 prin sputoculturi pozitive. Cei mai frecvenți agenți patogeni izolați în lotul american au fost *Staph.aureus* (n=57) și *Str.pneumoniae* (n=19). Autorii au concluzionat că starea de imunosupresie (OR 1,57; 95% CI 1,20–2,06; p=0,0009) și prezența *Staph.aureus* (OR 2,82; 95% CI: 1,76–4,51; p<0.0001) sunt factori de risc independenți asociați riscului de deces în cohort menționată.

Continuă șirul infecțiilor virale, care în evoluția sa pot fi complicate de o eventuală co/suprainfecție bacteriană, virusul respirator sincițial, virusul paragripal, metapneumovirusul uman [276] și, mai nou, virusul SARS-CoV-2 [277-281]. Germenii din orofaringe, în condiții obișnuite inofensive pentru gazdă, se transformă într-o sursă importantă de infecției în momentul asocierii unei afecțiuni respiratorii virale. O co-infecție bacteriană poate fi cauzată de un șir lung de agenți patogeni: *Legionella pn.*, *Str.pyogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Moraxella catarrhalis*, *Str.pneumoniae*, *H.influenzae*, *Staph.aureus*, *Ps.aeruginosa* și alți reprezentanți din grupele de *Streptococcus* și *Staphylococcus spp.* [276, 282], însă, cel mai des în pandemiile gripale au fost remarcate *Str.pneumoniae*, *H. influenza* și *Staph.aureus*.

Situația însă pare a fi mai diferită în cazul pneumoniilor din pandemia actuală. Drept exemplu, este un studiu retrospectiv pe un lot mare de pacienți internați cu COVID-19 din Wuhan [277], în care ponderea pacienților cu IBS a constituit doar 6,8% (102/1495), iar 49% dintre care au decedat în staționar. În total au fost analizate 159 culturi bacteriene, iar 136 tulpini (85,5%) s-au dovedit a fi germenii Gram negativi în frunte cu *A.baumannii* (35,8%, 57/159),

Kl.pneumoniae (30,8%, 49/159) și *S.maltophilia* (6,3%, 10/159). Autorii subliniază și o rată înaltă a sușelor carbapenem-rezistente: *A.baumannii* (91,2%) și *Kl.pneumoniae* (75,5%), deopotrivă cu 100% cazuri de metilino-rezistență a tulpinelor *Staph.aureus*. Rezultate asemănătoare au prezentat și autorii din Iran [278], care au detectat prezența *A.baumannii* în 90% cazuri analizate, celelalte 10% revenind tulpinelor *Staph.aureus* (2 culturi), dintre care una MRSA. Zhu et al. au raportat o rată foarte înaltă de co-infecție bacteriană în cohorta evaluată (91,8%), iar printre cei mai frecvenți agenți patogeni sunt menționați *Str.pneumoniae* (59,5%), *Kl.pneumoniae* (55,6%) și *H.influenzae* (40,1%).

În urma analizării literaturii de specialitate privind prezentarea și evoluția clinică a pneumoniilor nosocomiale în diferite regiuni ale lumii, ne-am propus ca și scop evaluarea aspectelor etiologice și clinico-evolutive ale PN la nivelul instituției medicale republicane terțiare.

Pentru realizarea studiului au fost trasate următoarele obiective:

- Analizarea aspectelor clinice și a evoluției pneumoniilor nosocomiale la nivelul unui spital de nivel terțiar.
- Elucidarea structurii etiologice și analiza antibioticorezistenței microbiene în pneumoniile nosocomiale.
- Analizarea spectrului etiologic și de antibioticorezistență în co-infecțiile bacteriene secundare intraspitalicești în pneumoniile virale SARS-CoV-2.
- Evidențierea particularităților etiologice și clinico-evolutive ale pneumoniilor asociate îngrijirilor medicale specializate.
- Identificarea factorilor prognostici pentru evoluția nefavorabilă a pneumoniilor nosocomiale.
- Evaluarea eficienței aplicării scorurilor predictive uzuale în pneumoniile nosocomiale.
- Evaluarea eficienței aplicării scorurilor predictive pentru infecția cu geremenii multidrogrezistenți în pneumoniile nosocomiale.

1.9 Concluzii la capitolul 1

1. Incidența pneumoniilor nosocomiale este mare și variază de la o țară la alta, dar rămâne în continuare subraportată în Republica Moldova.
2. În pofida progreselor făcute în prevenirea și controlul pneumoniilor nosocomiale, rata mortalității printre pacienții cu infecții nosocomiale respiratorii este extrem de înaltă și crește dramatic la aplicarea suportului ventilator invaziv.
3. Pneumoniile nosocomiale pot fi cauzate de multipli germeni bacterieni, virali și fungici, dar agenții din grupul ESKAPE se mențin în topul tabloului etiologic al infecțiilor nosocomiale respiratorii.
4. Există numeroși factori de risc implicați în dezvoltarea pneumoniilor nosocomiale, care pot fi endogeni (vârsta pacientului, BPCO, MODS, SDRA, coma sau conștiența inhibată, hipoalbuminemia, acidoza metabolică, hipotensiunea arterială, fumatul și alcoolismul) sau exogeni (ventilația mecanică invazivă, aplicarea traheostomei, sonda nazogastrică și nazotraheală, administrarea blocanților de H₂-receptori și a antiacidelor, hiperglicemia, intervențiile chirurgicale prelungite, utilizarea antibioticelor și a antisepticelor orale, alimentația enterală, poziția îndelungată în clinostatism).
5. Manifestările clinico-paraclinice în pneumoniile nosocomiale nu sunt specifice, iar diagnosticul acestora urmărește două obiective: confirmarea pneumoniei care explică manifestările clinico-paraclinice nou apărute și determinarea agentului patogen care a cauzat această pneumonie.
6. Instrumentele prognostice clasice de evaluare a severității pneumoniilor comunitare pot fi aplicate și pentru pneumoniile nosocomiale, dar nu sunt suficient de exacte, astfel că devine necesară analiza unor factori prognostici adiționali pentru estimarea șanselor unei evoluții severe la pacienții cu pneumoniile nosocomiale.
7. Pneumoniile nosocomiale asociate îngrijirilor medicale specializate în continuare rămân un subiect de dispută. Pacienții cu acest tip de pneumonii nosocomiale necesită o abordare amplă prin prisma comorbidităților severe asociate.
8. Germenii patogeni din grupul ESKAPE reprezintă și un pericol global prin rata extrem de înaltă de antibioticorezistență la majoritatea preparatelor existente. Elaborarea instrumentelor eficiente de precizie a infecției cu agenții multidrogrezistenți este prioritară și absolut necesară pentru profilaxia acestor infecții.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

2.1 Metoda de formare a lotului de pneumonii nosocomiale

Pentru atingerea obiectivelor 1, 2 și 3 a fost realizat un studiu observațional descriptiv, transversal și analitic în cazul obiectivelor 4 și 5. Lotul de studiu a cuprins cazurile de pneumonie nosocomială internate în perioada ianuarie 2010 – decembrie 2014 în IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga” (IMSP SCR „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” (IMSP IFP „Chiril Draganiuc”).

Criteriile de includere în lotul de studiu:

- Vârsta pacienților peste 18 ani,
- Pacienții cu diagnostic de pneumonie nosocomială propriu zisă, pneumonie asociată ventilației mecanice sau pneumonie nosocomială asociată îngrijirilor medicale specializate,
- Acordul informat al pacienților pentru a participa în studiu.

Criterii de nonincludere în studiu:

- Pacienții cu pneumonii comunitare,
- Pacienții cu diagnostic alternativ manifestat radiologic prin consolidare pulmonară (cancer pulmonar (la care a fost exclus diagnosticul de PN), edem pulmonar, tuberculoză pulmonară),
- Refuzul pacientului de a participa în studiu.

Conform criteriilor menționate mai sus, a fost constituit lotul de studiu, denumit lotul PN, care a cuprins 110 subiecți adulți.

Cohorta PCS

Pentru evidențierea particularităților etiologice, clinico-radiologice, paraclinice, evolutive și de antibioticrezistență 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 [283], astfel constituindu-se cohorta PCS.

În scopul evidențierii unor particularități etiologice și ale antibioticrezistenței la evaluarea rezultatelor examenului bacteriologic (rezultate pozitive în 68 cazuri) cohorta PN a fost divizată consecutiv în:

Grupurile PNp/PAV și PAÎM - pacienți cu pneumoniile nosocomiale propriu zise și pneumonii asociate ventilației mecanice (PNp/PAV) - 40 cazuri și pacienți cu pneumonii nosocomiale asociate îngrijirilor medicale specializate (PAÎM) - 28 cazuri;

Grupurile SATI și non SATI - 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;

Grupurile VMI și nonVMI - pacienți care au beneficiat de VMI (VMI) - 28 cazuri (cu excepția pacienților cu PAV) și pacienți care nu au necesitat VMI (nonVMI) - 40 cazuri;

Grupurile CH și Tr - pacienți cu PN din secțiile de profil chirurgical (CH) - 30 cazuri și pacienți din secțiile de profil terapeutic (Tr) - 38 cazuri;

Grupurile DP și DT - pacienți cu PN cu debut precoce (DP) - 5 cazuri și pacienți cu PN cu debut tardiv (DT) - 34 cazuri;

Grupurile SP și DS - 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).

Grupurile PN și COVID-19 - pacienții lotului PN cu culturi pozitive - 68 cazuri și pacienții cu COVID-19 - 38 cazuri.

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:

Grupurile MDR și nonMDR - 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 după cum urmează:

Grupurile S și D - 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);

Grupurile V și nonV - pacienți care au necesitat VMI (V) - 34 și pacienți care nu au necesitat VMI (nonV) - 76 cazuri;

Grupurile ST și nonST - pacienți care au dezvoltat complicații septice (ST) - 26 cazuri și pacienți care nu au prezentat asemenea complicații (nonST) - 84 cazuri.

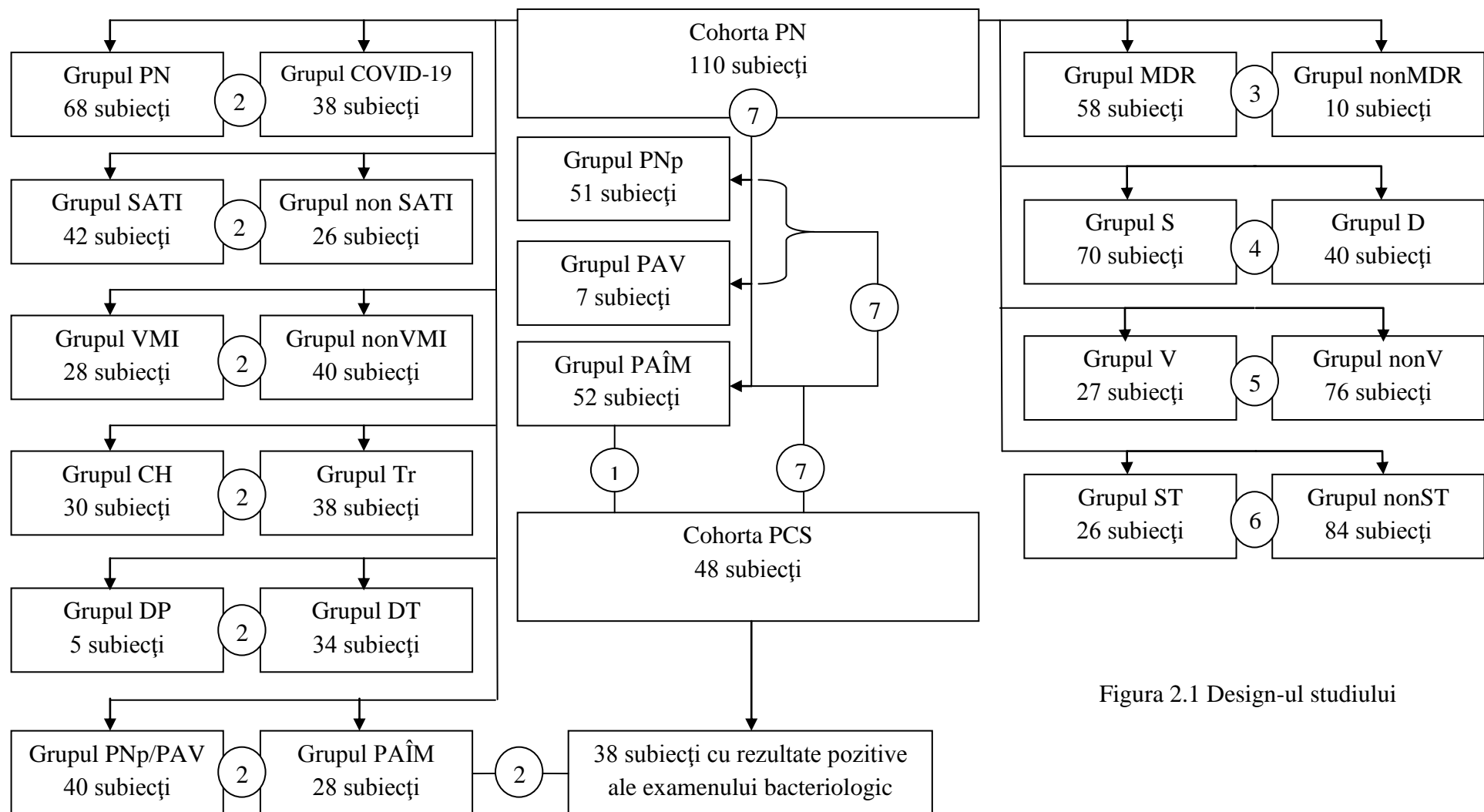


Figura 2.1 Design-ul studiului

1- particularitățile tabloului și evoluției clinice; 2 – aspecte etiologice și de antibioticorezistență; 3 – rolul infecției MDR și evaluarea scorurilor de precizie pentru contractarea acesteia; 4 – factori de risc pentru deces; 5 – factori de risc pentru VMI; 6 – factori de risc pentru apariția complicațiilor septice; 7 – evaluarea scorurilor prognostice.

2.2 Modalitatea de colectare a datelor

Modalitatea de colectare a datelor la subiecții cohorței PN

Subiecții lotului de studiu PN au fost supravegheați pe parcursul internării în IMSP SCR/IMSP IFP, iar cei externați 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.

Definiții:

Pneumonia nosocomială propriu-zisă (PNp) a fost considerată pneumonia cu debut la peste 48 ore de la internare în secție, la pacienții care nu au fost intubați în momentul internării (cu condiția că infecția nu a fost în perioada de incubare în momentul internării).

Pneumonia asociată ventilației mecanice (PAV) cu debut la peste 48 ore de la intubația orotraheală sau PN severă la pacienții care au necesitat intubație.

Pneumonia asociată îngrijirilor medicale specializate (PAÎM), care include pneumoniile la pacienții internați de urgență în staționar pentru mai mult de 2 zile în ultimele 90 de zile; pacienții din centrele de îngrijire sau cu spitalizări prelungite; pacienții cu antibioticoterapie intravenoasă recentă, chimioterapie sau îngrijiri ale plăgilor (30 zile precedenteinfecției curente); pacienții hemodializați.

PN cu debutul precoce - pneumonia dezvoltată în primele 4 zile de la internare.

PN cu debutul tardiv – pneumonia care se dezvoltă după a 5-a zi de la internare [1, 26, 283].

Colectarea datelor clinice a inclus evaluarea pe parcursul spitalizării a simptomelor, parametrilor vitali (FCC, TA, FR, SpO₂, t⁰C), stării de conștiență și a semnelor fizice pulmonare. Prima zi când a fost constatată normalizarea la toți cinci indicatori: temperatura corpului (≤ 37,2⁰C), FCC (≤ 100 contracții/min), TA > 90/60 mmHg, FR (≤ 22 respirații/min) și SpO₂ (≥ 92%), a fost considerată ca ziua normalizării datelor obiective [284].

Investigațiile paraclinice au inclus evaluarea hemoleucogramei, transaminazelor serice (valori normale 0-49 U/l), creatininei (valori normale 53-115 μmol/l), ureei (2,3-8,5 mmol/l), glicemiei (valori normale 3,3-5,5 mmol/l), datelor coagulogramei: indicele protrombinic (cvalori normale 80-105%), timpul de tromboplastină parțial activată (valori normale 30-40 sec) și fibrinogenul (valori normale 2-4 g/l). Indicatorii menționați au fost evaluați la internare și pe parcurs (zilnic pe perioada aflării în SATI, ulterior - la necesitate). Parametrii gazometriei (PaO₂, SaO₂, PaCO₂) și acido-bazici (pH, HCO₃⁻) ai sângelui arterial au fost apreciați în cazul a 49 pacienți. Saturația sângelui periferic a fost monitorizată prin pulsoximetrie.

Evaluarea radiologică

Filmele radiografice obținute la debutul pneumoniei au fost descrise în vederea extinderii opacităților pulmonare și prezența complicațiilor precum epanșamentul pleural și/sau distrucția pulmonară în conformitate cu definițiile Societății Fleischner [285].

Extinderea procesului a fost apreciată ca și uni- sau bilaterală, precum și distribuția leziunii în plan longitudinal (inferior, mediu, superior, difuz).

Examenul etiologic

Diagnosticul etiologic al PN a fost realizat prin examenul microbiologic standard al sputei și/sau secrețiilor bronșice (în conformitate cu normele metodologice în vigoare). Examenul microbiologic al sputei/secrețiilor bronșice a fost realizat prin efectuarea bacterioscopiei (colorația Gram) și sputoculturii cu testarea sensibilității germenilor bacterieni la chimioterapice (antibioticogramă) la 75 dintre subiecții lotului de studiu, dintre care: 44 au fost obținute prin expectorații libere, 18 prin aspirat traheal și 13 prin lavaj bronhoalveolar. Examenul bacteriologic al lichidului pleural a fost efectuat doar în 3 cazuri de PN complicate cu revărst lichidian pleural. Cultura a fost validată prin aprecierea cantitativă: pentru expectorații libere $\geq 10^6$ UFC/ml, pentru aspiratul transtraheal $\geq 10^5$ UFC/ml, pentru lavajul bronhoalveolar $\geq 10^4$ UFC/ml. Germenul patogen a fost definit:

- sensibil, dacă CMI (concentrația minimă inhibitorie - cantitatea cea mai mică de antibiotic care inhibă complet multiplicarea unei tulpini bacteriene) este de minim 2-4 ori mai mică decât nivelul mediu al antibioticului în focarul infecțios (sânge, spută, lichidul pleural);
- rezistent, dacă CMI este mai mare decât nivelul mediu al antibioticului în focar;
- intermediar, sau moderat sensibil, dacă CMI este apropiat de concentrația medie a antibioticului în focar.

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

Antibiograma difuzimetrică (metoda Kirby-Bauer) constă în însămânțarea tulpinii cercetate pe suprafața unui mediu solid și aplicarea de microcomprimate de antibiotice pe suprafața mediului (acestea vor difuza în mediu din aproape în aproape atingând concentrații tot mai mici pe măsura creșterii distanței).

Antibiograma prin metoda diluțiilor. Se realizează diluții crescânde de antibiotic în mediu lichid, care se pun în contact cu cantități fixe din cultura microbiană de cercetat, se incubează 18 ore la 37°C și se evaluează care este cea mai mică concentrație de antibiotic care nu a permis creșterea germenilor microbieni (CMI). Metoda este folosită în sistemul automat VITEK 2 Compact (bioMérieux) și permite detectarea unei serii de fenotipuri de rezistență a

microorganismelor, de exemplu: ESBL (beta-lactamazele cu spectru larg), MRSA, screening pentru VRSA (*Staph.aureus* rezistent la vancomicină), rezistență indusă la clindamicină *etc.* [286].

În cadrul examenului bacteriologic germenii - *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Enterobacter spp.* au fost considerați ca și germeni „nosocomiali” - grupul ESKAPE [9, 10]. Concomitent, identificarea rezistenței antibacteriene multiple - MDR (rezistență la cel puțin 1 preparat antibacterian din 3 grupe diferite) sau a rezistenței extinse - XDR (păstrarea sensibilității la doar 1-2 antibacteriene din cele accesibile) a servit drept criteriu pentru aprecierea germenilor din grupul ESKAPE ca și germeni contractați în spital [287]. Agenții patogeni izolați de la pacienții cu PN precum *Streptococcus saprofiticus*, *Streptococcus epidermidis*, *Corynebacterium spp.*, *Neisseria spp.* au fost considerați ne semnificativi pentru etiologia pneumoniei [288]. Totodată, au fost considerați ne semnificativi în etiologia pneumoniei și germenii bacterieni izolați în titru mai scăzut decât cele menționate anterior.

Evaluarea complicațiilor

Pentru complicațiile survenite la pacienții cu pneumonii comunitare au fost aplicate următoarele definiții:

Pleurezie - revărsat pleural lichidian confirmat prin examen radiologic sau descries în cadrul examenului necroptic.

Abces pulmonar - focar circumscriș de necroză pulmonară cu excavare, confirmat radiologic.

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

Sepsis - răspunsul sistemic la infecție, manifestat prin două sau mai multe din următoarele: 1) temperatura peste 38 °C sau sub 36 °C; 2) tahicardie peste 90 contracții/minut; 3) tahipnee peste 20 respirații/minut sau PaO₂ sub 36mmHg; 4) leucocite peste 12000/mm³ sau sub 4000/mm³ sau neutrofile imature peste 10% [289].

Șoc septic - hipotensiunea indusă de sepsis în pofida reechilibrării volemice însoțită de anomalii ale perfuziei tisulare, care pot include acidoza lactică, oliguria sau alterări acute ale stării mentale. Pacienții tratați cu preparate inotrope sau vasopresoare pot să nu prezinte hipotensiune la momentul constatării anomaliilor de perfuzie [289].

Sindromul de insuficiență multiplă de organe (MODS) - dereglarea ale funcției organelor interne la un pacient cu afecțiune acută, care necesită intervenție terapeutică pentru menținerea homeostaziei [289].

Sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA) stabilit în baza următoarelor criterii: debutul brusc al insuficienței respiratorii, infiltrate pulmonare bilaterale, $PaO_2/FiO_2 < 200$ mmHg, presiunea inclavată în artera pulmonară < 18 mmHg sau lipsa semnelor clinice de insuficiență ventriculară stânga [290].

Sindromul de coagulare intravasculară diseminată (CID) - contextul clinic, trombocitopenia, hipoprotrombinemia, hipofibrinogenemia, creșterea concentrației serice a produselor de degradare a fibrinei [291].

Complicații din partea sistemului nervos central (SNC) - termenul a fost utilizat dacă pacientul prezenta encefalopatie (hipoxică și/sau toxică, stabilită în cadrul examenului neurologic complex efectuat de către neurolog); edem cerebral (stabilit în cadrul examenului neurologic complex efectuat de către neurolog; retinoscopie; confirmat la necropsie); sindrom convulsiv (clinic); comă (stabilită în cadrul examenului neurologic complex efectuat de către neurolog).

Hemoragie digestivă superioară (HDS) - secreții gastrice sub formă de „zaț de cafea” și/sau însoțite de melenă, și/sau atestarea la examenul endoscopic/necroptic a leziunilor ulceroase ale mucoasei gastroduodenale.

Alte definiții

Tabagism - au fost considerați fumători de peste 10 țigarete/zi cel puțin un an până la contractarea pneumoniei nosocomiale.

Abuzul de alcool - consumul curent de ≥ 80 g de alcool pe zi la bărbați și de 60 g pe zi la femei [292].

Modalitatea de calcul a scorurilor prognostice pentru infectarea cu germenii multidrogrezistenți

În cazul pacienților cu pneumoniile nosocomiale la care examenul bacteriologic a fost pozitiv pentru una sau mai multe culturi bacteriene au fost calculate scorurile prognostice pentru estimarea infectării cu germenii multidrogrezistenți (MDR): SHORR [256], ALIBERTI [263], PARK [267], SHINDO [259], MA [265], PRINA [266], IDSA/ATS HCAP [1]. Acestea au fost calculate retrospectiv cu utilizare datelor clinice și paraclinice. În Tabelul 2.1 este prezentată modalitatea de calcul a acestora.

Tablul 2.1 Modalitatea de calcul a scorurilor SHORR, ALIBERTI, PARK, SHINDO, MA, PRINA, IDSA/ATS HCAP

SHORR	ALIBERTI	PARK	SHINDO	MA	PRINA	IDSA/ATS HCAP
Internare în staționar în ultimele 90 zile (4 p.) Pacient din centru de îngrijire medicală (3 p.) Hemodializă cronică (2 p.) Internare în SATI și/sai VMI (1 p.)	Internare în staționar în ultimele 90 zile (4 p.) Pacient din centru de îngrijire medicală (3 p.) IRC (5 p.) Una din următoarele condiții: stare de imunosupresie, BCV, BPOC, tratamentul cu preparate antibacteriene în ultimele 90 zile (0,5 p.)	Internare în staționar în ultimele 90 zile (3 p.) Pacient din centru de îngrijire medicală (1 p.) Hemodializă cronică (1 p.) Sondă nasogastrică (5 p.) Tratament cu preparate antibacteriene în ultimele 90 zile (2 p.) Tratament prin chimioterapie (1 p.) Îngrijirea plăgii (1 p.)	Internare în staționar în ultimele 90 zile (da/nu) Pacient din centru de îngrijire medicală (da/nu) Sondă nasogastrică (da/nu) Tratament cu preparate antibacteriene în ultimele 90 zile (da/nu) Stare de imunosupresie (da/nu) Administrarea preparatelor antiacide sau H ₂ blocatori (da/nu)	Internare în staționar în ultimele 90 zile (5 p.) Bronșiectazii (14 p.) Pneumonie cu evoluție severă (2 p.) Una din următoarele condiții: stare de imunosupresie, tratamentul cu preparate antibacteriene în ultimele 90 zile, hemodializă cronică (0,5 p.)	Vârsta ≥ 65 ani (2 p.) Vârsta 40-65 ani (1 p.) Bărbat (1 p.) Tratament cu preparate antibacteriene în ultimele 90 zile (2 p.) BPOC (2 p.) IRC (3 p.) Dereglări de conștiență (2 p.) Febra peste 37,8 ⁰ C (1 p.)	Internare în staționar în ultimele 90 zile (da/nu) Pacient din centru de îngrijire medicală (da/nu) Sondă nasogastrică (da/nu) Tratament cu preparate antibacteriene în ultimele 90 zile (da/nu) Stare de imunosupresie (da/nu) Îngrijirea plăgii (da/nu) Tratament prin chimioterapie (da/nu)
< 3 p. - risc scăzut 3-5 p. - risc intermediar ≥ 6 p. - risc crescut	≤ 0,5 p. - risc scăzut ≥ 3 p. - risc crescut	< 3 p. - risc scăzut ≥ 3 p. - risc crescut	Prezența unuia din criteriile crește riscul de 2 ori	≤ 2 p. - risc scăzut 2,5-7 p. - risc intermediar ≥ 7,5 p. - risc crescut	< 5 p. - risc scăzut ≥ 5 p. - risc crescut	Prezența cel puțin unuia din criteriile = risc crescut
p. - puncte						

Modalitatea de calcul a scorurilor prognostice

Tuturor subiecților cohortelor PN și PCS le-au fost calculate următoarele scoruri prognostice de evaluare a pneumoniei CURB65 [293], CRB65 [294], IDSA/ATS [295], PSI [296], SCAP [297], SOAR [298], SMART-COP [299] și SMRT-CO [299]. Alegerea acestor scoruri, elaborate inițial pentru evaluarea severității pneumoniilor comunitare, a fost argumentată de faptul că la moment nu există scoruri prognostice pentru prezicerea evoluției nefaste a pneumoniilor nosocomiale, și tot mai mulți cercetători evaluează aplicabilitatea acestor scoruri în cazurile PN, adaptându-le pentru managementul acestor pacienți. Totodată, unicul scor elaborat pentru PN – SCIP [300] în mai multe studii demonstrează diferite nivele ale sensibilității și specificității și pare a fi mai aplicabil în cazul pneumoniilor nosocomiale asociate ventilației mecanice. Scorul SCIP a fost calculat la toți subiecții cohorței PN.

Scorurile au fost calculate retrospectiv cu utilizarea valorilor parametrilor clinici, radiografici și de laborator.

Scorul CURB65 [293] permite evaluarea probabilității evoluției fatale a unei pneumonii prin analiza a cinci parametri: confuzia (**C**); ureea > 7 mmol/l (**U**); frecvența respirației > 30/minut (**R**); tensiunea arterială sistolică < 90 mmHg sau cea diastolică < 60 mmHg (**B**) și vârsta > 65 ani. Pentru fiecare dintre indicatorii evaluați prezenți este oferit câte un punct, iar cazurile de pneumonie sunt stratificate în trei clase de risc pentru evoluția fatală în următoarele 30 de zile: risc scăzut - 0 puncte (0,7%); risc mediu - 1-2 puncte (2,1-9,2%); risc înalt - 3-5 puncte (14,5-57%). Pentru evaluarea pacienților cu pneumonii la nivelul asistenței medicale primare, este aplicat scorul CRB65 [294], obținut prin excluderea valorilor ureei din scorul clasic CURB65.

Scorul PSI (**P**neumonia **S**everity **I**ndex) [296] are la bază evaluarea criteriilor demografice, prezența comorbidităților majore, modificări ale unor parametri clinico-biologici și prezența revărsatului lichidian pleural la examenul radiologic (Figura 2.2). Pacienții sunt stratificați în cinci clase de risc pentru evoluția fatală a pneumoniei în primele 30 de zile: clasa I = 0,1-0,4%; clasa II = 0,6-0,7%; clasa III = 0,9-2,8%; clasa IV = 4-10%; clasa V = 27%.

Modalitatea de calcul a scorurilor IDSA/ATS (**I**nfectious **D**iseases **S**ociety of **A**merica/**A**merican **T**horacic **S**ociety), SCAP (**S**evere **C**ommunity **A**cquired **P**neumonia), SMART-COP (**S**ystolic blood pressure, **M**ultilobar infiltrates, low **A**lbumin level, **R**espiration rate, **T**achycardia, **C**onfusion, **O**xygen, arterial **pH**) și modificarea acestuia (prin excluderea valorilor albuminei și a pH-lui) – SMRT-CO, SOAR (**S**ystolic blood pressure, **O**xygenation, **A**ge, **R**espiratory rate) și SCIP (**S**corul **C**linic de **I**nfecție **P**ulmonară) este prezentată în Tabelul 2.2.

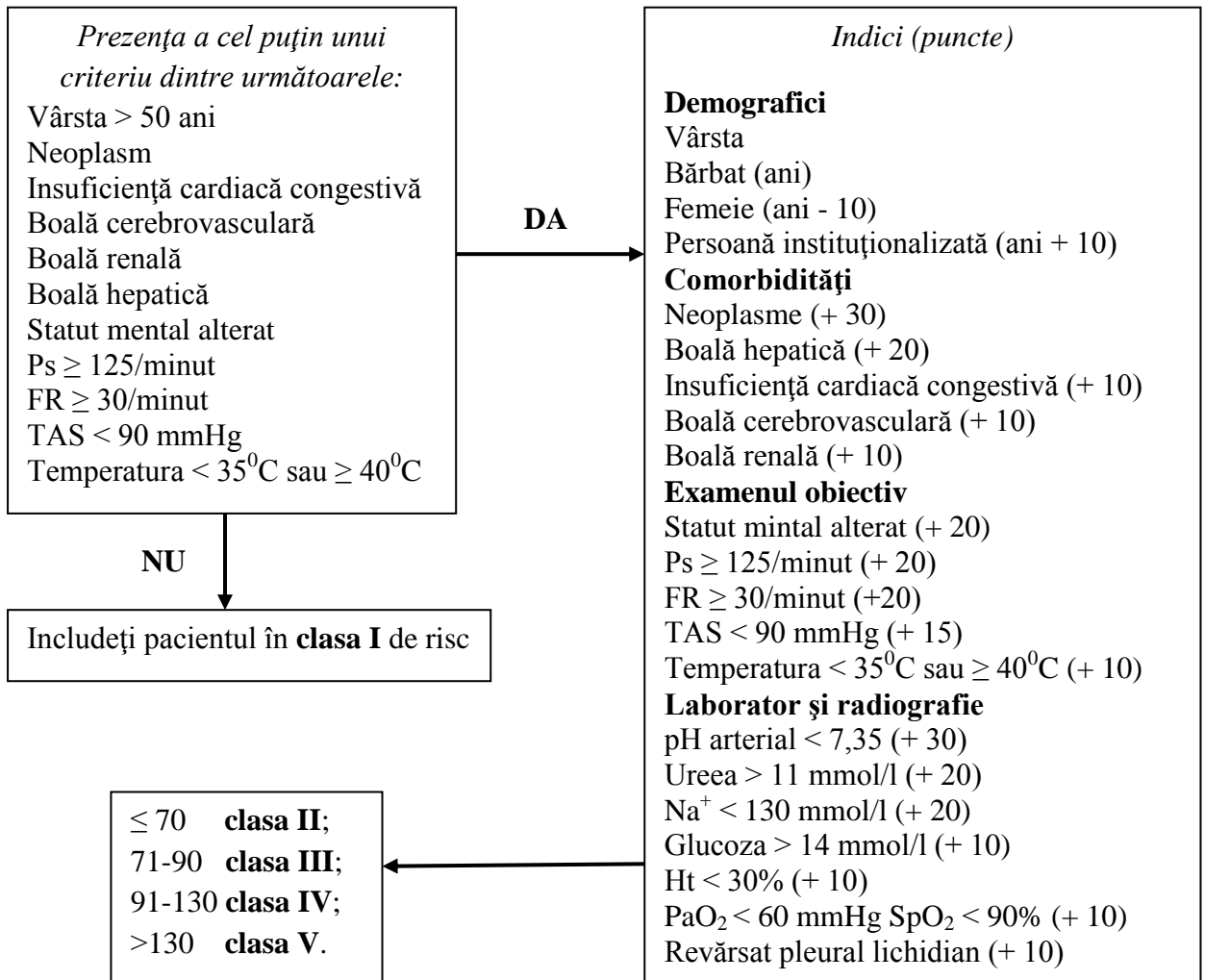


Figura 2.2 Algoritm de calcul al scorului PSI

Modalitatea de colectare a datelor la subiecții cohorței PCS

Subiecții cohorței PCS au fost supravegheați pe parcursul internării în staționar. Fiecărui pacient i-a fost perfectă o fișă individuală, care a inclus datele socio-demografice, clinice, imagistice, microbiologice și de laborator, la internare, pe parcursul spitalizării și la externare, fiind aplicate aceleași definiții, valori normale pentru variabile studiate și termeni de monitorizare ca și în cazul subiecților cohorței PN.

Tabelul 2.2 Modalitatea de calcul a scorurilor IDSA/ATS, SCAP, SMART-COP, SMRT-CO, SOAR, SCIP

IDSA/ATS	SCAP	SMART-COP SMRT-CO	SOAR	SCIP
<p>*Ventilație mecanică *Șoc septic necesitant de vasopresori FR \geq 30/min PaO₂/FiO₂ \leq 250 Infiltrate multilobare Confuzie/dezorientare Uremie (ureea \geq 7,14 mmol/l) Leucopenie (< 4000/mm³) Trombocitopenie (< 100000/mm³) Hipotermie (t < 36⁰C) Hipotensiune necesitantă de repleție volemică agresivă</p>	<p>*pH-ul arterial < 7,3 (13 p.) *TAS < 90 mmHg (11 p.) Confuzie (5 p.) Ureea \geq 10,7 mmol/l (5 p.) FR > 30/min (9 p.) PaO₂/FiO₂ < 250 (6 p.) Infiltrate multilobare (5 p.) Vârsta \geq 80 ani (5 p.)</p>	<p>TAS < 90 mmHg (2 p.) Infiltrate multilobare (1 p.) Albumina < 35 g/l (1 p.) FR (1 p.): vârsta \leq 50 ani - \geq 25/min vârsta > 50 ani - \geq 30/min Tahicardia \geq 125/min (1 p.) Confuzie recentă (1 p.) Oxygenul (2 p.): vârsta \leq 50 ani - SaO₂ \leq 93% vârsta > 50 ani - SaO₂ \leq 90% pH-ul arterial < 7,35 (2 p.)</p> <p>Pentru scorul SMRT-CO nu se vor lua în calcul valorile albuminei serice și pH-lui arterial</p>	<p>TAS < 90 mmHg (1p.) PaO₂/FiO₂ < 250 (1p.) Vârsta \geq 65 ani (1 p.) FR \geq 30/minut (1 p.)</p>	<p>Temperatura (⁰C): \geq 38,5 și < 38,9 = 1 p. \geq 39 sau < 36 = 2 p. Leucocite (/mm³): < 4000 și > 11000 = 1 p. \geq 50% de forme tinere = +1 p. Secreții bronșice: Prezente nepurulente = 1 p. Prezente purulente = 2 p. Oxygenare (PaO₂/FiO₂): \leq 240 și fără SDRA = 2 p. Radiografie pulmonară: Infiltrate difuz = 1 p. Infiltrat localizat = 2 p. Progresia infiltratelor pulmonare (după excluderea SDRA și edemului pulmonar) = 2 p. Sputocultura: Pozitivă = 1 p. Colorație Gram cu agentul patogen din sputocultură = +1p.</p>
<p>Un criteriu major sau cel puțin trei minore = risc de evoluție severă</p>	<p>Un criteriu major sau cel puțin două minore = risc de evoluție severă; La fel \geq 20 puncte = risc înalt de evoluție severă</p>	<p>\geq 2 puncte = internare SATI</p>	<p>\geq 2 puncte = risc de evoluție severă</p>	<p>\geq 6 puncte = risc de evoluție severă</p>
<p>* - criteriu major; FR – frecvența respirațiilor; TAS – tensiune arterială sistolică; p.- punct</p>				

2.3 Metode de prelucrare statistică

Datele medicale ale subiecților incluși în studiu au fost reflectate codificate 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 și valori procentuale sau mediane cu intervalul dintre cuartile.

Pentru analiza comparativă a variabilelor grupurilor cercetate a fost utilizat:

- testul χ^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 [301]. 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 (**R**eceiver **O**perating **C**haracteristic) și calcularea AUC. Diferențele statistice dintre AUC a diferitor scoruri au fost apreciate utilizând testul Hanley-McNeil [302].

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

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

- 0,90-1,0 - excelent;
- 0,80-0,90 - bun;
- 0,70-0,80 - acceptabil;

- 0,60-0,70 - slab;
- 0,50-0,60 - nesatisfăcător.

AUC egală cu 1 corespunde unui test perfect cu o sensibilitate și specificitate de 100% [303].

2.4 Concluzii la capitolul 2

1. Cercetarea prezentată a fost realizată cu respectarea principiilor metodologice ale studiilor de tip descriptiv transversal și observațional, în care au fost descrise și analizate particularitățile clinico-paraclinice ale 110 pacienți cu pneumonii nosocomiale.

2. Metodele statistice utilizate au fost selectate în funcție de ipotezele înaintate în obiectivele cercetării și au inclus statistici descriptive, comparative și de regresie.

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” (secția Ftiziopneumologie 3).

Tabelul 3.1 Distribuția pe secții a pacienților cohorței PN (N=110)

Secția	n	%	95%CI
Departamentul Terapie			
Terapie generală	21	19,1	12,8-27,4
Ftiziopneumologie 3	16	14,5	9,1-22,3
Alergologie	14	12,7	7,7-20,2
Hepatologie	14	12,7	7,7-20,2
Departamentul Chirurgie			
Chirurgie generală	20	18,2	12,0-26,4
Chirurgie cardiovasculară	9	8,2	4,3-14,8
Chirurgie viscerală, abdominală și endocrină	6	5,5	2,5-11,4
Hemodializă și transplant renal	6	5,5	2,5-11,4
Chirurgie toracică	4	3,6	1,4-8,9

Cu PNp au fost diagnosticați 51 pacienți (46,4%), cu PAV - 7 (6,4%), cu PAÎM - 52 (47,2%) (Figura 3.1).

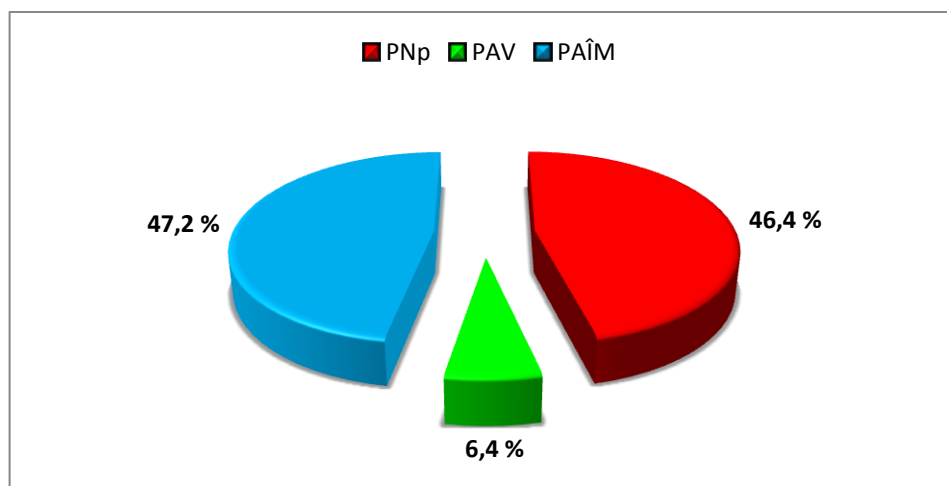


Figura 3.1 Structura lotului PN

Subrupul PAÎM 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], iar mediana termenului de transferare în SATI de la momentul stabilirii diagnosticului de PN a fost 4 zile [2-8]. Tratament intensiv au

necesitat 38,2% (42/110) pacienți cu PN cu durata aflării în SATI de 6 zile [1-30]. 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].

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%).

Caracteristici demografice

Majoritatea cohorței studiate a fost constituită din subiecții cu vârsta mai mare de 46 ani (76,4%) (Tabelul 3.1) cu mediana vârstei 55,5 ani [18-85 ani]. Subiecții sub 25 ani au fost doar 3 la număr. Raportul bărbați/femei în lotul de studiu a fost practic egal (B:F – 1:1,2).

Tabelul 3.2 Distribuția cohorței PN după grupurile de vârstă și gen

	17-25		26-35		36-45		46-55		56-64		≥ 65		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Total	3	2,7	9	8,2	14	12,7	29	26,4	27	24,5	28	25,5	110	100
Bărbați	0	0	4	8,2	5	10,2	16	32,7	9	18,4	15	30,6	49	44,5
Femei	3	4,9	5	8,2	9	14,8	13	21,3	18	29,5	13	21,3	61	55,5

La 85,5% pacienți (94/110) a fost prezentă cel puțin o patologie concomitentă, iar 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). Rata comorbidităților este ilustrată în Tabelul 3.3. Statutul de fumător au confirmat 14/110 (12,7%) pacienți din lotul PN, iar 17/110 (15,4%) au relatat abuzul de alcool.

Tabelul 3.3 Rata comorbidităților la subiecții cohorței PN (N=110)

	n	%	95% CI
Total	94	85,5	77,2-91,2
BPOC	20	18,2	11,7-26,9
HTA și/sau ICC	72	65,5	55,7-74,0
Diabet zaharat	30	27,3	19,4-36,7
Neoplazii	6	5,4	2,2-11,9
Afecțiuni neurologice	8	7,3	3,4-14,2
Ciroza hepatică	20	18,2	11,7-26,9
IRC	15	13,6	8,0-21,8
Alcoolism	17	15,4	6,6-19,7

Simptomele clinice ale bolii

Simptomele clinice ale PN evidențiate la subiecții lotului de studiu sunt reflectate în Tabelul 3.4. Manifestările clinice au cuprins semne ale sindromului de impregnare infecțioasă, semne de afectare a căilor respiratorii superioare și/sau inferioare și de atingere pleurală.

Tabelul 3.4 Simptomele prezentate de subiecții cohorței PN (N=110)

Simptomul	n	%	95% CI
Febra	108	98,2	92,9-99,6
Frison	60	54,6	44,8-63,9
Cefalee	92	83,6	75,1-89,7
Dispnee	109	99,1	94,3-99,9
Junghi toracic	41	37,3	28,3-47,0
Tuse	99	90,0	82,4-94,6
Expectorații	77	70,0	60,4-78,1
Greață	23	20,9	13,9-29,9

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). Un număr mai mic de pacienți 27,3% (30/110) au prezentat debut insidios al PN cu subfebrilitate sau temperatură corporală normală.

În cadrul sindromului de impregnare infecțioasă marea majoritate a pacienților cu PN a prezentat febră – 98,2%, 108/110. Hiperpirexie ($t > 39^{\circ}\text{C}$) au fost înregistrată în cazul a 17/110 (15,4%) subiecți, iar $t < 36^{\circ}\text{C}$ într-un număr mai mic, în doar 2 cazuri. 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). Expectorațiile purulente au fost semnalate de 57 (74%) pacienți, iar caracterul hemoptoic al sputei a fost menționat doar în 5 cazuri. Atingerea pleurală manifestată prin junghiul toracic a fost înregistrată la 1/3 pacienți din lotul de studiu (37,3%, 41/110).

Semne clinice prezentate la debutul bolii

La mai mult de jumătate dintre subiecții cohorței PN a fost înregistrată tahipneea 56,4% (62/110), iar frecvența respiratorie peste 30 respirații/minut a fost prezentă la 11,8% (13/110) pacienți. Tahicardia a fost observată la 1/3 subiecți (31,8%, 35/110), pe când tahicardia severă ($\text{FCC} > 130$ contracții/minut) doar în 3 (2,7%) cazuri. La debutul bolii hipotensiunea arterială a fost prezentă la 5 (4,6%) pacienți, iar la alți 32 (29,1%) subiecți valorile hipotensive ale tensiunii arteriale au fost înregistrate pe parcursul spitalizării.

La examenul obiectiv tablou auscultativ normal (murmur vezicular) nu a fost evidențiat la nici un subiect al cohorței PN, iar sindromul clasic de condensare pulmonară (cu suflu tubar patologic) a fost observat la 13,6% (15/110) pacienți. În majoritatea cazurilor a fost apreciat

murmurul diminuat (99,1%, 109/110), însoțit de raluri crepitante (93,6%, 103/110). Sindromul bronhoobstructiv a fost redat de raluri sibilante în 23,6% (26/110) cazuri și/sau raluri ronflante prezente la 2/3 pacienți cu PN (66,7%, 73/110). La debutul bolii 37,3% (41/110) subiecți au fost în stare de obnubilare.

Prezentare imagistică

Spectrul modificărilor radiologice la pacienții cu PN este prezentat în Tabelul 3.6. Astfel, infiltrate pulmonare multilobare au fost evidențiate în 54,6% (60/110) cazuri. La fel, 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.

Tabelul 3.5 Semnele fizice prezentate la debutul bolii la subiecții cohorței PN (N=110)

Semnul clinic	n	%	95%CI
Tahipnee (>22 resp./min.)	62	56,4	46,5-65,6
Severă (>30 resp./min.)	13	11,8	6,6-19,7
Tahicardie (>100 contr./min.)	35	31,8	23,4-41,4
Severă (>130 contr./min.)	3	2,7	0,7-8,3
Hipotensiune (<90/60 mmHg)	5	4,6	1,6-10,8
Hipotensiune pe parcurs	32	29,1	21,0-38,6
Obnubilare	41	37,3	28,3-47,0
Suflu tubar	15	13,6	8,0-21,8
Murmur vezicular diminuat	109	99,1	94,3-99,9
Murmur vezicular înăsprit	36	32,7	24,2-42,4
Crepiții	103	93,6	86,8-97,1
Raluri sibilante	26	23,6	16,2-32,8
Raluri ronflante	73	66,7	56,6-74,9

Tabelul 3.6 Modificările radiologice la subiecții cohorței PN (N=110)

	n	%	95%CI
Implicarea câmpurilor pulmonare superioare	21	19,1	12,4-27,9
Implicarea câmpurilor pulmonare medii	72	65,5	55,7-74,0
Implicarea câmpurilor pulmonare inferioare	94	85,5	77,1-91,2
Afectare bilaterală	54	49,1	39,5-58,7
Afectare multilobară	60	54,6	44,8-63,9
Colecție pleurală lichidiană	72	65,5	55,7-74,0
Pneumonie necrotizantă/abces pulmonar	13	11,8	7,04-19,18

Modificările hemoleucogramei și ale unor parametri biochimici

La 1/3 dintre subiecții cohorței PN numărul leucocitelor în sângele periferic a fost în limitele normei (33,6%, 37/110) (Tabelul 3.7). 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. Anemia de diferit grad a fost înregistrată la 62,7% (69/110) pacienți. Numărul trombocitelor a fost modificat în 45/110 cazuri: trombocitopenia documentată la fiecare al 4-lea subiect din studiu (25,5%, 28/110), iar trombocitoza în 17 cazuri (15,5%).

Tabelul 3.7 Modificările hematologice la subiecții cohorței PN (N=110)

	n	%	95%CI
Eritrocite < 3*10 ¹² /l	26	23,6	16,2-32,8
Hemoglobina < 120 g/l			
100-120 g/l	18	16,4	10,2-24,9
70-100 g/l	46	41,8	32,6-51,6
< 70 g/l	5	4,6	1,6-10,8
Nr.leucocite normal 4-9*10 ⁹ /l	37	33,6	25,0-43,3
Leucocitoză > 10*10 ⁹ /l			
ușoară 10-12*10 ⁹ /l	15	13,6	8,0-21,8
moderată 12-25*10 ⁹ /l	42	38,2	29,2-47,9
severă > 25*10 ⁹ /l	7	6,4	2,8-13,1
Leucopenie < 4*10 ⁹ /l	9	8,2	4,0-15,3
Limfopenie			
ușoară 16-20%	14	12,7	7,3-20,7
moderată 10-15%	53	48,2	38,6-57,8
severă < 10%	0	0	0
Devierea spre stânga a formulei leucocitare			
ușoară 7-10%	19	17,3	10,9-25,9
moderată > 11%	30	27,3	19,4-36,7
mielocite/metamielocite	24	21,8	14,7-30,9
Trombocitopenie < 160*10 ⁹ /l	28	25,5	17,8-34,8
Trombocitoză > 380*10 ⁹ /l	17	15,5	9,5-23,8
VSH accelerat			
ușor 21-30 mm/oră	12	10,9	6,0-18,6
moderat 31-40 mm/oră	16	14,6	8,8-22,8
sever > 40 mm/oră	57	51,8	42,1-61,3

Devierile ale indicatorilor biochimici au fost diverse (Tabelul 3.8). 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. Deși anterior îmbolnăvirii doar 30 pacienți erau cunoscuți cu diabet zaharat, hiperglicemii de diferit grad au fost documentate în 55,5% (61/110) cazuri. La fel, frecvente au fost și modificările din cadrul sindromului hepatopriv. Protrombina micșorată a fost înregistrată la 39/93 (34,4%), hipoproteinemia și hipoalbuminemia la 41/82 (50,0%) și 31/49 (63,3%) pacienți cu PN, respectiv.

Tabelul 3.8 Modificările ale indicilor biochimici în cohorta PN (N=110)

	n	%	95%CI
Transaminaze crescute			
< 2 norme	25	23,6	16,2-32,8
2-3 norme	18	16,4	10,2-24,9
> 3 norme	20	18,2	11,7-26,9
Creatinina crescută			
< 2 norme	22	20,0	13,2-28,9
2-3 norme	16	14,6	8,8-22,8
> 3 norme	14	12,7	7,3-20,7
Ureea crescută			
< 2 norme	29	26,4	18,6-35,7
2-3 norme	15	13,6	8,0-21,8
> 3 norme	15	13,6	8,0-21,8
Glicemia crescută			
6-8 mmol/l	20	18,2	11,7-26,9
9-10 mmol/l	9	8,2	4,0-15,3
11-30 mmol/l	32	29,1	21,0-38,6
> 30 mmol/l	0	0	0
Indicele de protrombină < 80%*	39	34,4	25,0-45,0
Proteina totală < 60g/l**	41	50,0	38,8-61,1
Albumina < 30g/l***	31	63,3	48,2-76,2
* N = 93; ** N = 82; *** N = 49			

Medicație

Jumătate dintre subiecți (49,1%, 54/110) au urmat un tratament antibacterian încă până la stabilirea diagnosticului de PN (Figura 3.2). Pacienților din secțiile cu profil terapeutic antibioticele au fost indicate pentru exacerbarea BPOC în 14,8% (8/54) cazuri, tratamentul peritonitei bacteriene spontane (PBS) în 11,1% (6/54) cazuri sau infecției urinare acute (IUA) în 16,7% (9/54) cazuri. Tratamentul antibacterian perioperator a fost indicat pacienților din secțiile chirurgicale în 57,4% (31/54) cazuri.

În 29 (53,7%) cazuri acesta a fost unul combinat, iar 25 pacienți au administrat doar un preparat antimicrobian. Structura tratamentului antibacterian administrat pacienților în monoterapie este redată în figura 3.3. Astfel, cel mai frecvent în monoterapie au fost prescrise preparatele din grupul CS II – 36% (9/25) cazuri, pe când AMO/AC și FQ au fost indicate în câte 12% (3/25) cazuri.

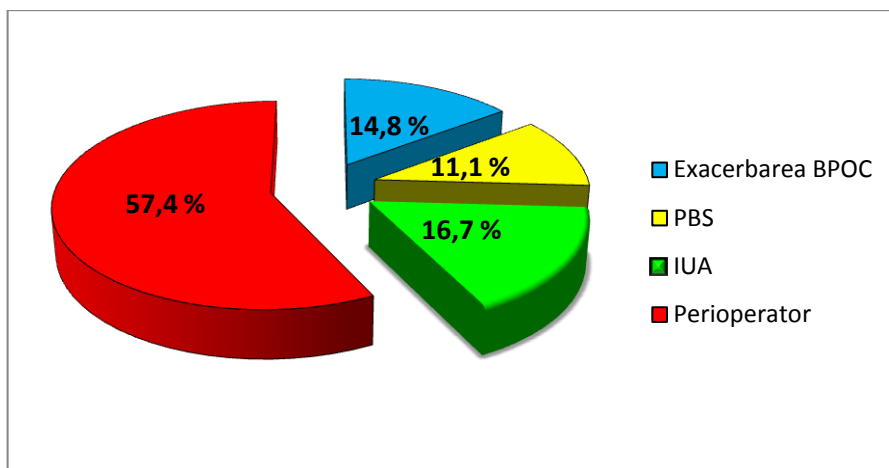


Figura 3.2 Indicațiile pentru tratamentul antibacterian până la stabilirea diagnosticului de PN

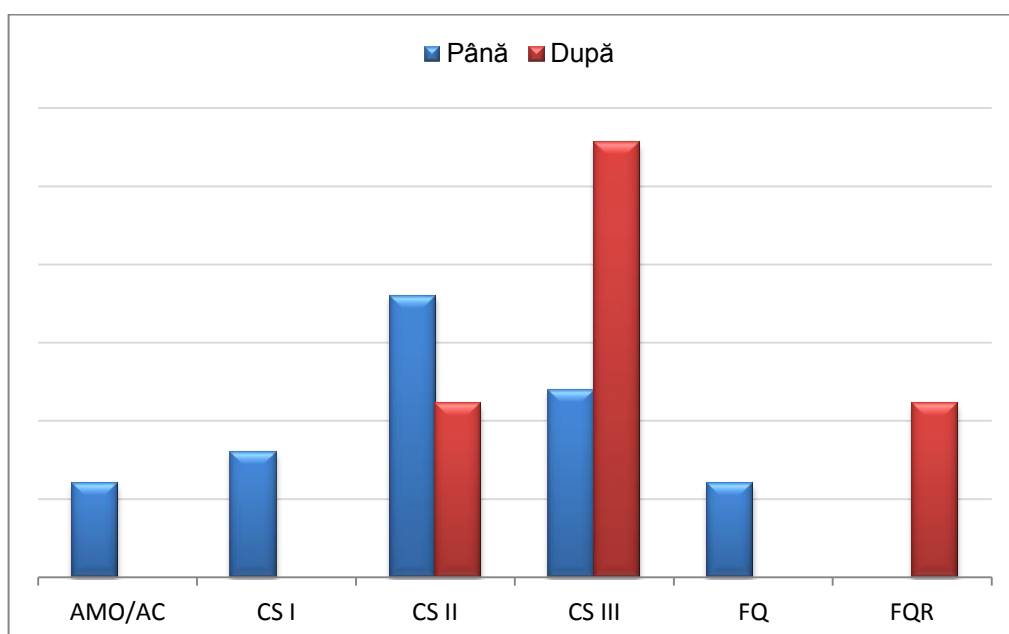


Figura 3.3 Antibacteriene administrate în monoterapie până la și după stabilirea diagnosticului de PN

În combinații au fost prescrise reprezentanții din mai multe grupe de preparate antibacteriene (Figura 3.4). Cel mai frecvent au fost administrate FQ (55,2%), metronidazol (51,7%) și CS III (41,4%), mai rar – CS I și/sau macrolidele (câte 6,9%), pe când carbapenemii au fost utilizate în combinație doar într-un singur caz. Combinațiile preparatelor antibacteriene au fost extrem de diverse (Tabelul 3.9). Printre cele mai frecvente asocieri au fost CS III + FQ (13,8%, 4/29), CS III + metronidazol și CS II + FQ (câte 10,3%, 3/29). În unul din cazuri pacientului i-au fost administrate concomitent CS II + CS III + FQ.

După stabilirea diagnosticului de PN, toți subiecții din studiu au beneficiat de tratamentul antibacterian, care în marea majoritate 101/110 (91,8%) cazuri a fost unul combinat și doar 9 pacienți au efectuat tratamentul cu un preparat antibacterian. În cazul de monoterapie cel mai frecvent au fost indicate CS III (55,6%, 5/9), urmate de FQ respiratorii și CS II (câte 22,2%, 2/9 fiecare) (Figura 3.2). Structura tratamentului antibacterian combinat după stabilirea diagnosticului de PN este redată în figura 3.3. Mai mult de jumătate dintre subiecții cohorței au administrat combinația din 3 preparate antibacteriene (57,4%, 58/101), iar 42,6% (43/101) pacienți le-au fost indicate 2 antibiotice. Cel mai des în combinații au fost indicate CS III (79,2%, 80/101), FQ (73,3%, 74/101) sau metronidazol (37,6%, 38/101) (Figura 3.3). Asocierile de preparate ABT administrate pacienților cu PN au fost foarte variate (Tabelul 3.9).

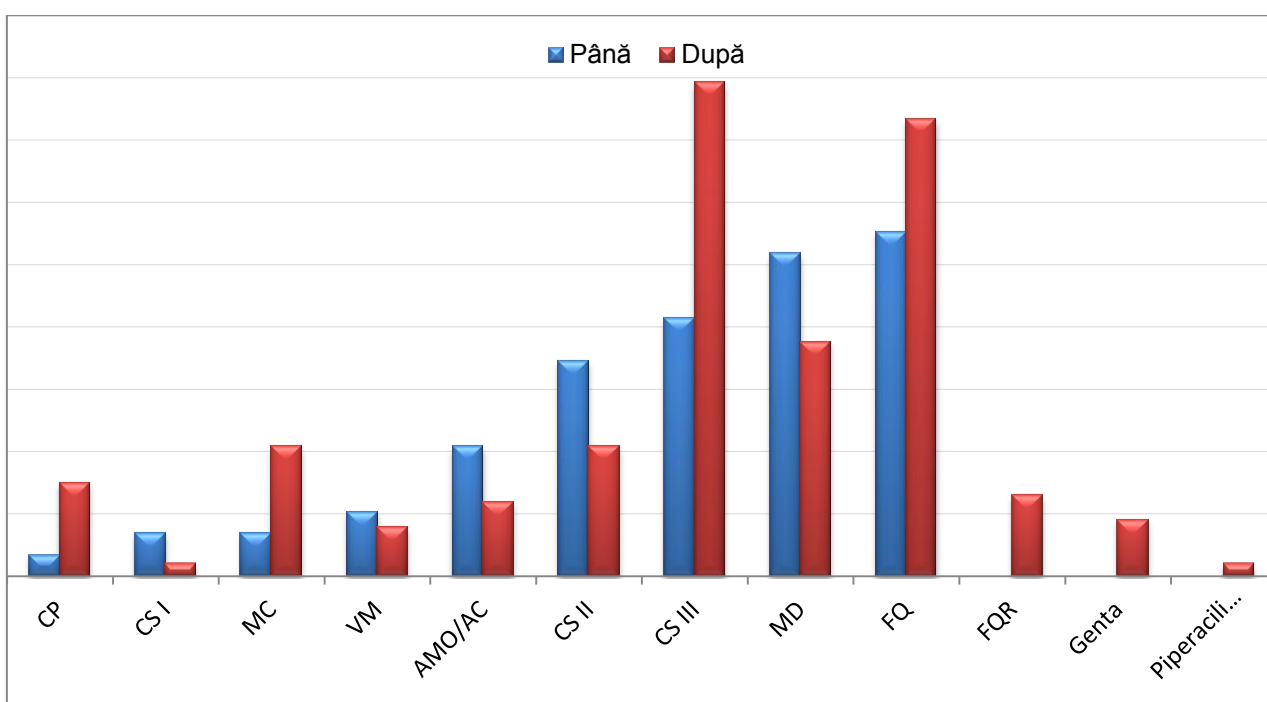


Figura 3.4 Antibacteriene utilizate în tratamentul combinat până la și după stabilirea diagnosticului de PN

După externare 53,1% (43/81) dintre supraviețuitori au necesitat continuarea tratamentului antibacterian. În majoritatea cazurilor – 88,4% (38/43) a fost recomandat doar un antibiotic, alegerea în 28/38 (73,4%) pacienți a fost un macrolid.

Până la stabilirea diagnosticului de PN la 26,4% (29/110) dintre subiecți au fost indicați glucocorticosteroizi, iar după stabilirea diagnosticului la – 59,1% (65/110). Cu scopul profilaxiei ulcerelor de stress au fost administrate H₂-blocatori în 60% (66/110), iar antiacide în 42,7% (47/110) cazuri.

Tabelul 3.9 Grupele de preparate ABT administrate pacienților până la și după stabilirea diagnosticului de PN

Antibacterienele	Până N 29 (%)	După N 101 (%)
AMO/AC + MD	3 (10,1%)	1 (0,9%)
AMO/AC + CS II,III	2 (6,9%)	0
AMO/AC + FQ	1 (3,5%)	2 (1,9%)
AMO/AC + CS II + FQ	1 (3,5%)	1 (0,9%)
AMO/AC + CS II,III + MD	0	3 (2,9%)
AMO/AC + CS III + FQ + MD	0	1 (0,9%)
CS I,II + MD/FQ/MC	4 (13,8%)	0
CS II + FQ/FQR	4 (13,8%)	8 (7,9%)
CS II + FQ/FQR + MD	0	2 (1,9%)
CS II + CS III	0	1 (0,9%)
CS III + MC	1 (3,5%)	8 (7,9%)
CS III + FQ/FQR	4 (13,8%)	20 (19,8%)
CS III + MD	4 (13,8%)	1 (0,9%)
CS III + CP	0	2 (1,9%)
CS III + altele	0	1 (0,9%)
CS III + FQR + VM	0	2 (1,9%)
CS III + FQ + MD	0	18 (17,8%)
CS III + FQ + MC	0	7 (6,9%)
CS III + VM + MD	0	1 (0,9%)
CS III + FQ + altele	0	3 (2,9%)
CS III + MD + altele	0	2 (1,9%)
CS III + CP + MC	0	1 (0,9%)
CS III + FQ/CP + VM + MD	2 (6,9%)	5 (4,9%)
CS III + FQ/FQR + CP + MD	0	2 (1,9%)
FQ + FQR	0	1 (0,9%)
FQ + CP	0	1 (0,9%)
FQ/FQR + CP +MD	2 (6,9%)	4 (3,9%)
FQR + CP + VM	0	2 (1,9%)
CP + MC	0	1 (0,9%)
CP + VM	1 (3,5%)	0

Complicații

Severitatea PN în cazurile analizate este redată prin numeroasele complicații înregistrate (Tabelul 3.10). Insuficiența respiratorie acută a fost înregistrată la 34 pacienți, sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA) a complicat evoluția pneumoniilor în 7,3% (8/110) cazuri. Aplicarea ventilației mecanice invazive impusă de insuficiența respiratorie severă a fost necesară în 30,9% (34/110) cazuri, în 24 dintre acestea (70,6%) durata VMI a fost peste 48 ore, iar 7 pacienți au necesitat reintubarea. Lista complicațiilor pulmonare a mai inclus pleureziile – 65,5% (72/110) și pneumonia necrotizantă în 11,8% (13/110) cazuri.

Tabelul 3.10 Rata complicațiilor la subiecții cohorței PN (N=110)

	n	%	95% CI
IRA	34*	45,9	34,4-57,2
SDRA	8	7,3	3,4-14,2
Necesitatea în VMI	34	30,9	22,6-40,5
Pleurezie	72	65,5	55,7-74,0
Pneumonie necrotizantă/abces pulmonar	13	11,8	7,04-19,18
Sepsis	26	23,6	16,2-32,8
Șoc toxico-infecțios	24	21,8	14,7-30,9
MODS	31	28,2	20,2-37,6
CID	15	13,6	8,0-21,8
Sindrom convulsiv	2	1,8	0,3-7,0
Edem cerebral	26	23,6	16,2-32,8
Coma	22	20,0	13,2-28,9
Afectarea sistemului nervos periferic	2	1,8	0,3-7,0
Hemoragie digestivă superioară	6	5,5	2,2-11,9
Deces	40	36,4	27,6-46,1
* N=74			

Alte complicații severe au fost: sepsis în 23,6% (26/110), șoc toxico-infecțios în 21,8% (24/110) și insuficiența multiplă de organe în 28,2% (31/110) cazuri. Sindromul CID a complicat evoluția bolii la 13,6% (15/110) pacienți, iar 6 subiecți din cohortă au suportat hemoragie digestivă superioară.

Afectarea sistemului nervos central a fost manifestată prin edem cerebral - 23,6% (26/110), comă - 20,0% (22/110) și sindrom convulsiv în 2 cazuri, precum și afectarea sistemului nervos periferic, la fel în 2 cazuri. Drept urmare a numeroaselor și severelor complicații rata deceselor a constituit 36,4% (40/110).

3.2 Caracteristica etiologică și aspecte de antibioticorezistență în pneumoniile nosocomiale

Aspecte etiologice

Specimenele de spută au fost colectate în 68,2% (75/110) cazuri, obținute prin expectorații libere - 58,7% (44/75), aspirat traheal - 24% (18/75) sau lavaj bronhoalveolar - 17,3% (13/75). În majoritatea cazurilor 96% (72/75) sputoculturile au fost pozitive pentru unul sau mai mulți agenți infecțioși. În cazul a trei pacienți, la care nu s-a realizat colectarea sputei, identificarea agentului etiologic a fost posibilă prin hemocultură sau cultura lichidului pleural. De la 1/3 dintre subiecții cohorței PN (32,7%, 36/110) a fost prelevat sângele pentru analiza microbiologică și doar în 14 cazuri hemoculturile au fost pozitive. În total 139 culturi au fost pozitive: în 127 cazuri germeni bacterieni iar în 22 cazuri *Candida spp.* (Tabelul 3.11).

Tabelul 3.11 Spectrul germeilor izolați la subiecții cohorței PN (N=72)

Agentul patogen	n	%	95% CI
<i>Str.pneumoniae</i>	3	4,2	1,0-12,5
<i>Staph.aureus</i>	6	8,3	3,4-17,8
<i>Str.viridans</i>	25	34,7	24,1-46,9
<i>Str.pyogenes</i>	1	1,4	0,1-8,5
<i>Str. β-hemolyticus</i>	3	4,2	1,0-12,5
<i>K.pneumoniae</i>	14	19,4	11,4-30,8
<i>Ps.aeruginosa</i>	23	31,9	21,7-44,1
<i>Enterobacter spp.</i>	11	15,3	8,2-26,1
<i>Acinetobacter spp.</i>	16	22,2	13,6-33,8
<i>E.coli</i>	5	6,9	2,6-16,1
<i>Candida spp.</i>	22	30,6	20,5-42,7
Cultură cu germeni ne semnificativi	10	13,9	7,2-24,5

Germeii patogeni au fost izolați în 94,4% (68/72) din culturi pozitive. Cel mai frecvent a fost izolat *Ps.aeruginosa* - 33,8% (23/68), urmată de *Acinetobacter spp.*- 23,5% (16/68), *K.pneumoniae* - 20,6,4% (14/68) și *Enterobacter spp.*- 16,2% (11/68) dintre cazuri. *Staph.aureus* a fost determinat doar la 6 pacienți (8,8%). Au mai fost evidențiați și alți agenți patogeni, precum *Str.viridans* - 36,7% (25/68), *E.coli* - 7,4% (5/68), *Str.pneumoniae* și *Str. β-hemolyticus* în 4,4% (3/68) dintre cazuri și un singur caz de *Str.pyogenes*. În cazul a 10 pacienți au fost detectați germeni ne semnificativi la izolarea din tractul respirator și/sau în titru ne semnificative (<10⁶ UFC/ml).

În studiul nostru cea mai mare parte a agenților patogeni izolați în lotul PN a fost reprezentată de grupul ESKAPE (65,4%) [9]: *Staph.aureus* a fost detectat în 5,6% (6/107), *K.pneumoniae* în 13,1% (14/107), *Acinetobacter spp.* în 14,9% (16/107), *Ps.aeruginosa* în 21,5% (23/107) și *Enterobacter spp.* în 10,3% (11/107) dintre tulpinile bacteriene izolate. În grupul non-ESKAPE *Str.viridans* a fost documentat în 23,4% (25/107), *E.coli* în 4,7% (5/107), *Str.pneumoniae* și *Str. β-hemolyticus* în câte 2,8% (3/107) fiecare, și o singură tulpină de *Str.pyogenes* - 0,9% (Tabelul 3.12). De menționat că germeii patologici din grupul ESKAPE au dominat în tabloul etiologic al PN - 70 tulpini versus 37 tulpini non-ESKAPE (p < 0,01), iar bacilii Gram negativi au reprezentat majoritatea germeilor izolați - 65,4% (70/107).

Tabelul 3.12 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	0,001

În mai mult de jumătate de pacienții cu examen bacteriologic pozitiv (58,8%, 40/68) în speciemenle obținute au fost detectați ≥ 2 agenți infecțioși. La 20/40 pacienți (50%) florei bacteriene a fost asociată *Candida spp.*, din care în 14 cazuri flora micotică a însoțit un singur agent bacterian, iar în 6 cazuri au fost observați ≥ 2 germeni bacterieni (Tabelul 3.13).

Tabelul 3.13 Asocierile bacteriene observate la pacienții cu PN (N=40)

Asocierile bacteriene	n	%
<i>K.pneumoniae</i> + <i>Ps.aeruginosa</i> + <i>Acinetobacter spp.</i> ± <i>Candida spp.</i>	3	7,5
<i>Enterobacter spp.</i> + <i>Acinetobacter spp.</i>	3	7,5
<i>Ps.aeruginosa</i> + <i>Str.viridans</i> ± <i>Candida spp.</i>	2	5,0
<i>K.pneumoniae</i> + <i>Str.viridans</i> ± <i>Candida spp.</i>	2	5,0
<i>Ps.aeruginosa</i> + <i>Enterobacter spp.</i> ± <i>Candida spp.</i>	2	5,0
<i>Acinetobacter spp.</i> + <i>Str.viridans</i>	2	5,0
<i>Ps.aeruginosa</i> + <i>E.coli</i> + <i>Str.viridans</i> ± <i>Candida spp.</i>	2	5,0
<i>K.pneumoniae</i> + <i>Ps.aeruginosa</i> + <i>Str.viridans</i>	1	2,5
<i>Ps.aeruginosa</i> + <i>Acinetobacter spp.</i>	1	2,5
<i>Staph.aureus</i> + <i>Ps.aeruginosa</i> + <i>Enterobacter spp.</i>	1	2,5
<i>Str.pyogenes</i> + <i>Str.viridans</i>	1	2,5
<i>Ps.aeruginosa</i> + <i>Acinetobacter spp.</i>	1	2,5
<i>Str.pneumoniae</i> + <i>Str.viridans</i>	1	2,5
<i>Enterobacter spp.</i> + <i>Str.viridans</i> + <i>Candida spp.</i>	1	2,5
<i>Str.pneumoniae</i> + <i>Ps.aeruginosa</i> + <i>Acinetobacter spp.</i> + <i>E.coli</i>	1	2,5
<i>Str. β-haemolyticus</i> + <i>Str.viridans</i> + <i>Ps.aeruginosa</i>	1	2,5
<i>Staph.aureus</i> + <i>Str.viridans</i> + <i>Ps.aeruginosa</i> + <i>Enterobacter spp.</i> + <i>Acinetobacter spp.</i>	1	2,5
<i>Str.pneumoniae</i> / <i>Str.viridans</i> / <i>Str. β-haemolyticus</i> / <i>K.pneumoniae</i> / <i>Enterobacter spp.</i> / <i>Acinetobacter spp.</i> / <i>E.coli</i> + <i>Candida spp.</i>	14	35

Analiza comparativă a germenilor patogeni din grupurile pacienților internați în SATI non SATI a pus în evidență unele deosebiri (Tabelul 3.14). Astfel, am determinat că *Ps.aeruginosa* mai des cauzează PN la subiecții internați în SATI comparativ cu pacienții non SATI (40,5% vs 23,1%, $p < 0,05$).

Tabelul 3.14 Germenii bacterieni izolați în grupurile SATI/non SATI

Agenții patogeni	Grupul SATI N=42		Grupul non SATI N=26		p
	n	%	n	%	
<i>Staph.aureus</i>	3	7,1	3	11,5	> 0,05
<i>K.pneumoniae</i>	9	21,4	5	19,2	> 0,05
<i>Acinetobacter spp.</i>	11	26,2	5	19,2	> 0,05
<i>Ps.aeruginosa</i>	17	40,5	6	23,1	0,03
<i>Enterobacter spp.</i>	7	16,7	4	15,4	> 0,05
<i>Str.viridans</i>	12	28,6	13	50	> 0,05
<i>E.coli</i>	4	9,5	1	3,9	> 0,05
<i>Str.pneumoniae</i>	1	2,4	2	7,7	> 0,05
<i>Str. β-hemolyticus</i>	1	2,4	2	7,7	> 0,05
<i>Str.pyogenes</i>	0	0	1	3,9	> 0,05

Tabelul 3.15 Germenii bacterieni izolați la pacienții ventilați/nonventilați

Agenții patogeni	Grupul pacienți ventilați N=28		Grupul pacienți nonventilați N=40		p
	n	%	n	%	
<i>Staph.aureus</i>	2	7,1	4	10,0	> 0,05
<i>K.pneumoniae</i>	7	25,0	7	17,5	> 0,05
<i>Acinetobacter spp.</i>	10	35,7	6	15,0	0,03
<i>Ps.aeruginosa</i>	13	46,4	10	25,0	0,05
<i>Enterobacter spp.</i>	6	21,4	5	12,5	> 0,05
<i>Str.viridans</i>	6	21,4	19	47,5	0,03
<i>E.coli</i>	2	7,1	3	7,5	> 0,05
<i>Str.pneumoniae</i>	1	3,6	2	5,0	> 0,05
<i>Str. β-hemolyticus</i>	0	0	3	7,5	> 0,05
<i>Str.pyogenes</i>	0	0	1	2,5	> 0,05

Tabelul 3.16 Germenii bacterieni izolați în grupurile pacienților din secțiile chirurgicale/nonchirurgicale

Agenții patogeni	Secțiile chirurgicale N=30		Secțiile nonchirurgicale N=38		p
	n	%	n	%	
<i>Staph.aureus</i>	1	3,3	5	13,2	> 0,05
<i>K.pneumoniae</i>	8	26,7	6	15,8	> 0,05
<i>Acinetobacter spp.</i>	8	26,7	8	21,1	> 0,05
<i>Ps.aeruginosa</i>	14	46,7	9	23,7	0,05
<i>Enterobacter spp.</i>	7	23,3	4	10,5	> 0,05
<i>Str.viridans</i>	6	20,0	19	50,0	0,04
<i>E.coli</i>	4	13,3	1	2,6	> 0,05
<i>Str.pneumoniae</i>	0	0	3	7,9	> 0,05
<i>Str. β-hemolyticus</i>	0	0	3	7,9	> 0,05
<i>Str.pyogenes</i>	0	0	1	2,6	> 0,05

Printre pacienții care au necesitat ventilație mecanică mai frecvent au fost izolați germeni din grupul ESKAPE - *Acinetobacter spp.* (35,7% vs 15%, $p < 0,05$) și *Ps.aeruginosa*

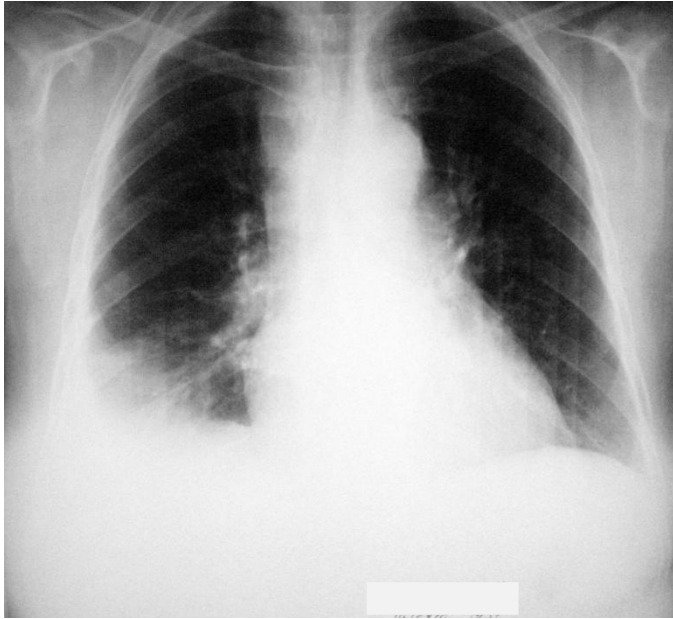
(46,4% vs 25%, $p < 0,05$). Concomitent, în grupul subiecților care nu au fost ventilați mecanic mai frecvent a fost depistat *Str.viridans* (45,2% vs 20%, $p < 0,05$) (Tabelul 3.15).

Analizând spectrul etiologic la pacienții din diferite secții (Tabelul 3.16), 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%, $p < 0,05$). Totodată, printre pacienții din secțiile somatice mai des a fost izolat *Str.viridans* (50% vs 20,0%, $p < 0,01$).

Tabelul 3.17 Germeii bacterieni izolați în PN precoce/PN tardive

Agenții patogeni	Grupul PN cu debutul precoce N=5		Grupul PN cu debutul tardiv N=34		p
	n	%	n	%	
<i>Staph.aureus</i>	1	20,0	2	5,9	> 0,05
<i>K.pneumoniae</i>	1	20,0	7	20,6	> 0,05
<i>Acinetobacter spp.</i>	3	60,0	10	29,4	> 0,05
<i>Ps.aeruginosa</i>	1	20,0	15	44,1	0,05
<i>Enterobacter spp.</i>	1	20,0	6	17,7	> 0,05
<i>Str.viridans</i>	2	40,0	8	23,5	> 0,05
<i>E.coli</i>	0	0	4	11,8	0,05
<i>Str.pneumoniae</i>	0	0	1	2,9	> 0,05
<i>Str. β-hemolyticus</i>	0	0	0	0	-
<i>Str.pyogenes</i>	0	0	0	0	-

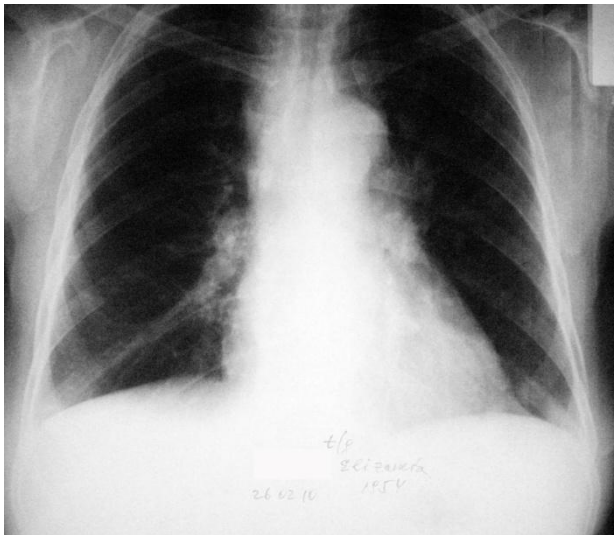
Pacienții cu debutul tardiv a pneumoniei mai frecvent au fost infectați cu *Ps.aeruginosa* comparativ cu pacienții cu pneumoniile dezvoltate precoce (44,1% vs 20,0%, $p < 0,05$) (Tabelul 3.17). Același germene a fost mai frecvent izolat în grupul pacienților decedați comparativ cu grupul de supraviețuitori (50% vs 23,8%, $p < 0,05$) (Tabelul 3.18).



A



B



C

Pacienta de 55 ani, cu anamnezic agravat de etilism cronic și hipertensiune arterială esențială. La a 7-a zi de internare acuza febră până la 39°C, junghi toracic pe dreapta, tuse cu spută muco-purulentă. Radiologic (A, B) infiltrație pulmonară în S₈ pe dreapta, complicată cu colecție pleurală lichidiană. Cultura lavajului bronhoalveolar - *Ps.aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Str.pneumoniae* și *E.faecium*. Conform antibioticogramei a fost inițiat tratamentul antibacterian cu CS III cu acțiune antipiocianică în combinație cu FQ. Examenul radiologic la 14 zile după tratament (C) cu dinamică pozitivă a procesului infiltrativ.

Figura 3.5 Caz clinic, care ilustrează etiologia mai frecventă a PN cu debutul tardiv

Tabelul 3.18 Germeii bacterieni izolați la pacienții decedați/supraviețuitori

Agenții patogeni	Grupul PN decedați N=26		Grupul PN supraviețuitori N=42		p
	n	%	n	%	
<i>Staph.aureus</i>	3	11,5	3	7,1	> 0,05
<i>K.pneumoniae</i>	8	30,8	6	14,3	> 0,05
<i>Acinetobacter spp.</i>	9	34,6	7	16,7	> 0,05
<i>Ps.aeruginosa</i>	13	50	10	23,8	0,04
<i>Enterobacter spp.</i>	5	19,2	6	14,3	> 0,05
<i>Str.viridans</i>	7	26,9	18	42,9	> 0,05
<i>E.coli</i>	2	7,7	3	7,1	> 0,05
<i>Str.pneumoniae</i>	0	0	3	7,1	> 0,05
<i>Str. β-hemolyticus</i>	0	0	3	7,1	> 0,05
<i>Str.pyogenes</i>	0	0	1	2,4	> 0,05

Antibioticorezistența

Din 72 pacienți cu culturi pozitive, agenții patogeni izolați de la 94,4% (68/72) dintre subiecții cohorței PN au manifestat antibioticorezistență. Din 107 tulpini bacteriene izolate 100 au reprezentat agenții cu rezistență la antibacteriene - 93,5% (Figura 3.6).

Marea majoritate a tulpinilor rezistente (96/100) au avut rezistență la mai mult de 2 preparate, și doar 4 (2 culturi de *Staph.aureus*, 1 cultură de *Str.pneumoniae* și 1 cultură de *Str.viridans*) au fost rezistente la câte un preparat antibacterian. Tulpinile izolate au manifestat un grad variabil de antibioticorezistență la toate grupe de antibacteriene testate (Tabelul A.1.1).

Mai mult de jumătate din agenții bacterieni izolați au fost rezistenți la grupul penicilinelor, inclusiv cele protejate (la ampicilină - 63% și AMO/AC - 68%). O rată similară de rezistență s-a observat față de agenții din grupul cefalosporinelor, dar cu careva variații la reprezentanții acestora din diferite generații. Astfel, majoritatea agenților etiologici detectați au fost rezistenți la CS I și CS II: la cefazolină 65%, la cefuroxim 72%. În grupul CS III cea mai mare rată de antibioticorezistență a fost la ceftriaxon (71%) și câte o treime din agenții detectați au manifestat rezistență la cefotaxim și cefoperazon. Îngrijorătoare este rata mare a rezistenței la ceftazidim, observată în 59% cazuri. Cea mai bună susceptibilitate a fost înregistrată către reprezentantul grupului CS IV: doar 3% din tulpinile izolate au fost rezistente la cefepim. Mai puțin de 1/3 din sușele bacteriene detectate au manifestat antibioticorezistență la preparatele din grupul macrolidelor. O sensibilitate redusă a fost constatată și către grupul FQ: 46% tulpini bacteriene au manifestat rezistență la ofloxacină și 55% la ciprofloxacina. Am evidențiat și fluctuații importante de antibioticorezistență printre reprezentanții FQ respiratorii. Astfel, cea mai mare rată de rezistență a fost înregistrată către moxifloxacină - 46%, pe când la levofloxacină doar 17%. Agenții bacterieni își păstrează sensibilitatea față de grupul

carbapenemelor (rata rezistenței la imipenem - 24%, la meropenem - 29%) și către vancomicină (11% tulpini rezistente). Din 5 tulpini de *Staph.aureus* doar 2 au fost metilino-rezistente. Merită de menționat rezistența înaltă către gentamicină - 52%, tobramicină - 44% și ampicilină - 30%.

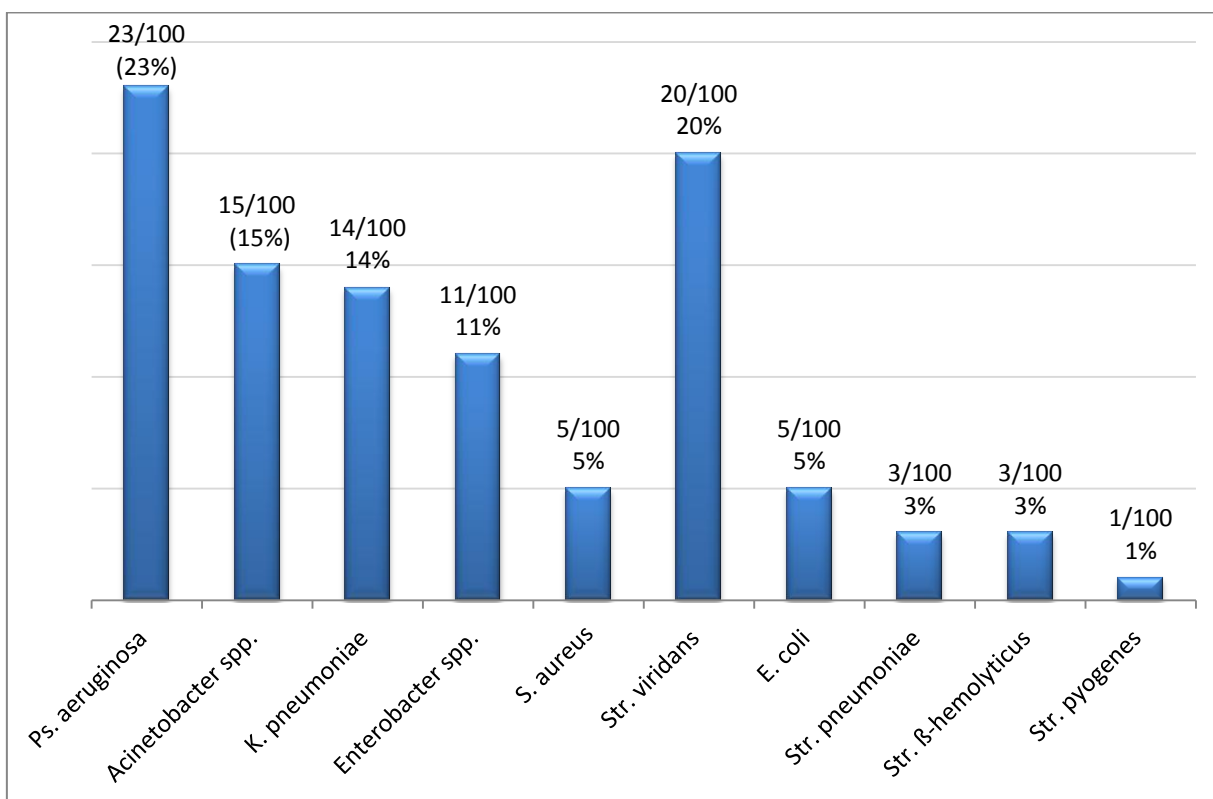


Figura 3.6 Tulpinile bacteriene cu antibioticorezistență

Antibiorezistența tulpinilor ESKAPE

Din lotul tulpinilor cu antibioticorezistență 68% (68/100) au fost agenții patogeni din grupul ESKAPE, dintre care: *Staph.aureus* 7,4% (5/68), *K.pneumoniae* 20,6% (14/68), *Ps.aeruginosa* 33,8% (23/68), *Acinetobacter spp.* 22,1% (15/68), *Enterobacter spp.* 16,2% (11/68). Din grupul non ESKAPE au fost izolate următoarele tulpine cu susceptibilitate redusă la preparate antibacteriene: *Str.pneumoniae* 9,4% (3/32), *Str.viridans* 62,5% (20/32), *Str.pyogenes* 3,1% (1/32), *Str. beta-haemolyticus* 9,4% (3/32) și *E.coli* 15,6% (5/32) (Tabelul 3.19).

Tabelul 3.19 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	0,0003

Majoritatea agenților patogeni din grupul ESKAPE au manifestat o antibioretistență largă la mai multe grupe de preparate antibacteriene (Tabelul A.1.2). Astfel, către reprezentanții grupelor penicinelor protejate, CS I, CS II și CS III au fost rezistente 92,9% dintre tulpinile izolate, cu excepția CS IV (cefepim), către care rata rezistenței nu a depășit 9,1%. Am remarcat și sensibilitatea redusă a germenilor ”nosocomiali” către grupul fluoroquinolonelor, inclusiv celor respiratorii. De exemplu, rata rezistenței către ofloxacină și ciprofloxacina a variat între 20,0% și 80,0%, iar la levofloxacină și moxifloxacină a atins 60,0%. La fel de variabilă a fost și antibioretistența 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. La moment este păstrată sensibilitatea mai bună a agenților patogeni izolați către vancomicina, cu rata rezistenței ce nu depășește 27,3% în cazul tulpinilor de *Enterobacter spp.*

Am comparat rata rezistenței germenilor ESKAPE versus non ESKAPE (Tabelul 3.20). Rata rezistenței a tulpinilor ESKAPE a fost semnificativ mai mare față de marea majoritate a preparatelor antibacteriene. Excepția a constituit-o grupul macrolidelor, către care germenii clasici ”nosocomiali” au manifestat o rezistență mai mică comparativ cu germenii non-ESKAPE.

Am analizat antibioretistența în loturile pacienților din secțiile cu profil chirurgical și profil medical (Tabelul 3.21). Rata rezistenței a tulpinilor din secțiile chirurgicale a fost statistic semnificativ mai mare la AMO/AC (84,1% versus 55,4%, $p < 0,01$), doxiciclină (61,4% versus 30,4%, $p < 0,01$), cefazolină (84,1% versus 50,0%, $p < 0,001$), cefuroxim (84,1% versus 62,5%, $p < 0,05$), cefotaxim (52,3% versus 21,4%, $p < 0,01$), ceftazidim (72,7% versus 48,2%, $p < 0,05$), cefoperazon și cloramfenicol (59,1% versus 17,9%, $p < 0,001$), moxifloxacină (61,4% versus 33,9%, $p < 0,01$). În același timp germenii izolați de la pacienții din secțiile medicale au fost mai rezistente la preparatele din grupul macrolidelor: claritromicina (26,8% versus 6,8%, $p < 0,01$) și azitromicina (23,8% versus 6,8%, $p < 0,001$).

Tabelul 3.20 Antibiotice rezistența tulpinilor ESKAPE comparativ cu tulpinile non-ESKAPE

Preparate antibacteriene	ESKAPE N=68		Non-ESKAPE N=32		p
	n	%	n	%	
Ampicilină	48	70,6	15	46,9	0,05
AMO/AC	55	80,9	13	40,6	0,022
Cefazolină	52	76,5	13	40,6	0,038
Cefuroxim	56	82,4	16	50,0	0,07
Cefotaxim	28	41,2	7	21,9	0,05
Ceftriaxon	56	82,4	15	46,9	0,049
Ceftazidim	48	70,6	11	34,4	0,027
Cefoperazon	29	42,7	7	21,9	0,05
Eritromicină	11	16,2	13	40,6	0,01
Claritromicină	6	8,8	12	37,5	0,0016
Azitromicină	4	5,9	12	37,5	0,0002
Cloramfenicol	31	45,6	5	15,6	0,01
Ofloxacină	36	52,9	10	31,3	0,05
Ciprofloxacina	45	66,2	10	31,3	0,001
Moxifloxacina	38	55,9	8	25,0	0,033
Levofloxacina	15	22,1	2	6,3	0,05
Gentamicina	43	63,2	9	28,1	0,02
Tobramicina	38	55,9	6	18,8	0,009
Netilmicina	23	33,8	3	9,4	0,02
Imipenem	20	29,4	4	12,5	0,05
Meropenem	25	36,8	4	12,5	0,03
Vancomicina	10	14,7	1	3,1	0,05

Tabelul 3.21 Antibiotice rezistența tulpinilor din secțiile medicale versus chirurgicale

Preparate antibacteriene	Medicale N=56		Chirurgicale N=44		p
	n	%	n	%	
AMO/AC	31	55,4	37	84,1	0,01
Doxiciclină	17	30,4	27	61,4	0,02
Cefazolină	28	50,0	37	84,1	0,035
Cefuroxim	35	62,5	37	84,1	0,05
Cefotaxim	12	21,4	23	52,3	0,009
Ceftazidim	27	48,2	32	72,7	0,05
Cefoperazon	10	17,9	26	59,1	0,0006
Claritromicină	15	26,8	3	6,8	0,01
Azitromicină	15	26,8	1	2,3	0,002
Cloramfenicol	10	17,9	26	59,1	0,0006
Moxifloxacina	19	33,9	27	61,4	0,04
Gentamicina	22	39,3	30	68,2	0,04
Tobramicina	18	32,1	26	59,1	0,04

Analizând spectrul antibioretistenței germenilor izolați de la pacienții din secțiile ATI versus non SATI, dar și a pacienților care au necesitat ventilație mecanică comparativ cu cei non-ventilați am evidențiat caracteristici similare (Tabelul 3.22 și Tabelul 3.23). Astfel, 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 penicinelor protejate, CS I, CS II, CS III, fluoroquinolonelor, inclusiv celor respiratorii, aminoglicozidelor, carbapenemelor și vancomicină în comparație cu germenii izolați de la pacienții neventilați sau cei care nu au fost internați în SATI.

Tabelul 3.22 Antibioticorezistența tulpinilor bacteriene izolate de la pacienții din SATI versus pacienții non SATI

Preparate antibacteriene	SATI N=61		non SATI N=39		p
	n	%	n	%	
AMO/AC	47	77,1	21	53,9	0,05
Doxiciclină	32	52,5	12	30,8	0,05
Cefazolină	49	80,3	16	41,0	0,01
Cefotaxim	29	47,5	6	15,4	0,008
Ceftazidim	43	70,5	16	41,0	0,01
Cefoperazon	31	50,8	5	12,8	0,002
Claritromicină	6	9,8	12	30,8	0,01
Azitromicină	4	6,6	12	30,8	0,003
Cloramfenicol	30	49,2	6	15,4	0,006
Ciprofloxacină	40	65,6	15	38,5	0,01
Moxifloxacină	36	59,0	10	25,6	0,001
Levofloxacină	16	26,2	1	2,6	0,005
Gentamicină	39	63,9	13	33,3	0,03
Tobramicină	33	54,1	11	28,2	0,05
Amicacină	24	39,3	6	15,4	0,03
Metronidazol	11	18,0	2	5,1	0,05

La fel a fost comparată antibioticorezistența tulpinilor bacteriene izolate de la pacienții din subgrupurile decedați și supraviețuitori (Tabelul 3.24). Flora patogenă obținută de la pacienții din lotul decedați a avut o rată de rezistență mai mare în comparație cu lotul supraviețuitori la un număr mare de antibiotice din grupul penicinelor protejate, CS I - III, macrolidelor, fluoroquinolonelor, aminoglicozidelor, dar și la metronidazol.

Tabelul 3.23 Antibiotice rezistența tulpinilor bacteriene obținute în loturile pacienților ventilați versus non ventilați

Preparate antibacteriene	Ventilați N=46		Non-ventilați N=54		p
	n	%	n	%	
Cefazolină	40	86,9	25	46,3	0,01
Cefuroxim	38	82,6	34	62,9	0,05
Cefotaxim	26	56,5	9	16,7	0,0008
Ceftazidim	38	82,6	21	38,9	0,004
Cefoperazon	25	54,4	11	20,4	0,004
Eritromicină	5	10,9	19	35,2	0,01
Claritromicină	3	6,5	15	27,8	0,01
Azitromicină	2	4,4	14	25,9	0,007
Cloramfenicol	25	54,4	11	20,4	0,004
Ciprofloxacina	33	71,7	22	40,7	0,03
Moxifloxacina	30	65,2	16	29,6	0,008
Levofloxacina	12	26,1	5	9,3	0,04
Gentamicina	32	69,6	20	37,0	0,02
Tobramicina	27	58,7	17	31,5	0,04
Amicacina	20	43,5	10	18,5	0,02
Meropenem	18	39,1	11	20,4	0,05
Vancomicina	10	21,7	1	1,9	0,002

Tabelul 3.24 Antibiotice rezistența tulpinilor bacteriene izolate de la pacienții decedați versus supraviețuitori

Preparate antibacteriene	Decedați N=25		Supraviețuitori N=39		p
	n	%	n	%	
AMO/AC	47	77,1	21	53,9	0,0001
Doxiciclină	32	52,5	12	30,8	0,0001
Cefazolină	49	80,3	16	41,0	0,0001
Cefotaxim	29	47,5	6	15,4	0,0001
Ceftazidim	43	70,5	16	41,0	0,0001
Cefoperazon	31	50,8	5	12,8	0,0001
Claritromicină	6	9,8	12	30,8	0,05
Azitromicină	4	6,6	12	30,8	0,01
Cloramfenicol	30	49,2	6	15,4	0,0001
Ciprofloxacina	40	65,6	15	38,5	0,0001
Moxifloxacina	36	59,0	10	25,6	0,0001
Levofloxacina	16	26,2	1	2,6	0,0001
Gentamicina	39	63,9	13	33,3	0,0001
Tobramicina	33	54,1	11	28,2	0,0001
Amicacina	24	39,3	6	15,4	0,0001
Metronidazol	11	18,0	2	5,1	0,0008

3.3 Profilul etiologic și de antibiotice rezistență al co-infecțiilor bacteriene intraspitalicești în pneumoniile virale SARS-CoV-2

Co-/suprainfecția bacteriană sporește rata mortalității printre pacienții internați cu pneumoniile COVID-19, iar administrarea nejustificată și abuzivă a antibioticilor de spectru larg,

inclusiv în cazurile de pneumonie virală de evoluție ușoară ar putea spori considerabil rata de antibioticorezistență.

În cazul a 38 pacienți internați cu pneumonie COVID-19 au fost efectuate 75 de colectări de probe de spută: 56 prin expectorații libere, 17 prin aspirat traheal și 2 prin LBA. În total au fost analizate 85 culturi bacteriene, dintre care germele din grupul ESKAPE le-a revenit o pondere mai mare - 72 tulpini (62,1%). Spectrul agenților patogeni izolați în lotul COVID-19 este prezentat în Tabelul 3.25

Tabelul 3.25 Structura etiologică a co-infecțiilor bacteriene pulmonare intraspitalicești în lotul COVID-19 (85 tulpini)

Agentul patogen	n	%	95%CI
<i>E.faecium</i>	16	18,8	0,06-0,19
<i>K.pneumoniae</i>	34	40,0	0,18-0,35
<i>Acinetobacter spp.</i>	10	11,8	0,03-0,14
<i>Ps.aeruginosa</i>	9	10,6	0,04-0,16
<i>Enterobacter spp.</i>	3	3,5	0,005-0,075
<i>E.coli</i>	3	3,5	0,005-0,075
<i>S.heamolyticus</i>	3	3,5	0,01-0,09
<i>Proteus mirabilis</i>	2	2,4	0,005-0,075
<i>Burkholderia cepacia</i>	2	2,4	0,005-0,075
<i>K. oxytoca</i>	1	1,2	0,001-0,058
<i>S.maltophilia</i>	2	2,4	0,005-0,075

Analiza comparativă a spectrelor etiologice în cohortele PN și COVID-19 este prezentată în Tabelul 3.26. Este remarcabilă lipsa *Ent.faecium* în grupul PN, la fel ca și lipsa *Staph.aureus* în lotul COVID-19. Dintre ceilalți reprezentanți ai grupului ESKAPE diferența esențială a fost în cazul *K.pneumoniae*, care a fost izolat într-un număr mai mare printre pacienții cu pneumoniile virale. Totodată tulpinile *Ps.aeruginosa* și *Enterobacter spp.* au marcat printr-o rată mai mare cohorta PN. Analizând germenele din grupul nonESKAPE, am remarcat o diferență semnificativă în cazul *Str.viridans*.

Cel mai des co-/suprainfecțiile bacteriene au reprezentat o asociere bi- sau trimicrobiană.

Tabelul 3.26 Germenii bacterieni izolați în grupurile PN versus COVID-19

Agenții patogeni	Grupul PN N=107		Grupul COVID-19 N=84		p
	n	%	n	%	
<i>E.faecium</i>	0	0	15	17,9	0,0001
<i>Staph.aureus</i>	6	4,7	0	0	0,04
<i>K.pneumoniae</i>	14	11,0	34	40,5	0,0001
<i>Acinetobacter spp.</i>	16	12,6	10	11,9	> 0,05
<i>Ps.aeruginosa</i>	23	18,1	9	10,7	0,05
<i>Enterobacter spp.</i>	11	8,7	3	3,6	0,05
<i>Str.viridans</i>	25	19,7	0	0	0,0001

<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. heamolyticus</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

Pentru analiza antibioticorezistenței au fost selectate doar tulpinile bacteriene (N=85), printre care 3 tulpini nu au manifestat rezistență la nici unul dintre preparatele antimicrobiene testate (1 tulpină *E.coli*, 1 tulpină *S.hemolyticus* și 1 tulpină *E.faecium*), pe când 81 (96,4%) dintre culturile evaluate au fost antibioticorezistente. Diferențe ale rezistenței antibacteriene a germenilor grupul ESKAPE din loturile COVID-19 și PN sunt prezentate în Tabelul A.1.3. Repartizarea germenilor izolați în lotul COVID-19 conform tipului de antibioticorezistență este prezentat în Figura 3.7. Analizând datele similare din lotul PN, constatăm că în lotul COVID-19 panrezistența microbiană a fost semnificativ mai frecvent întâlnită ($p = 0,0005$). 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.

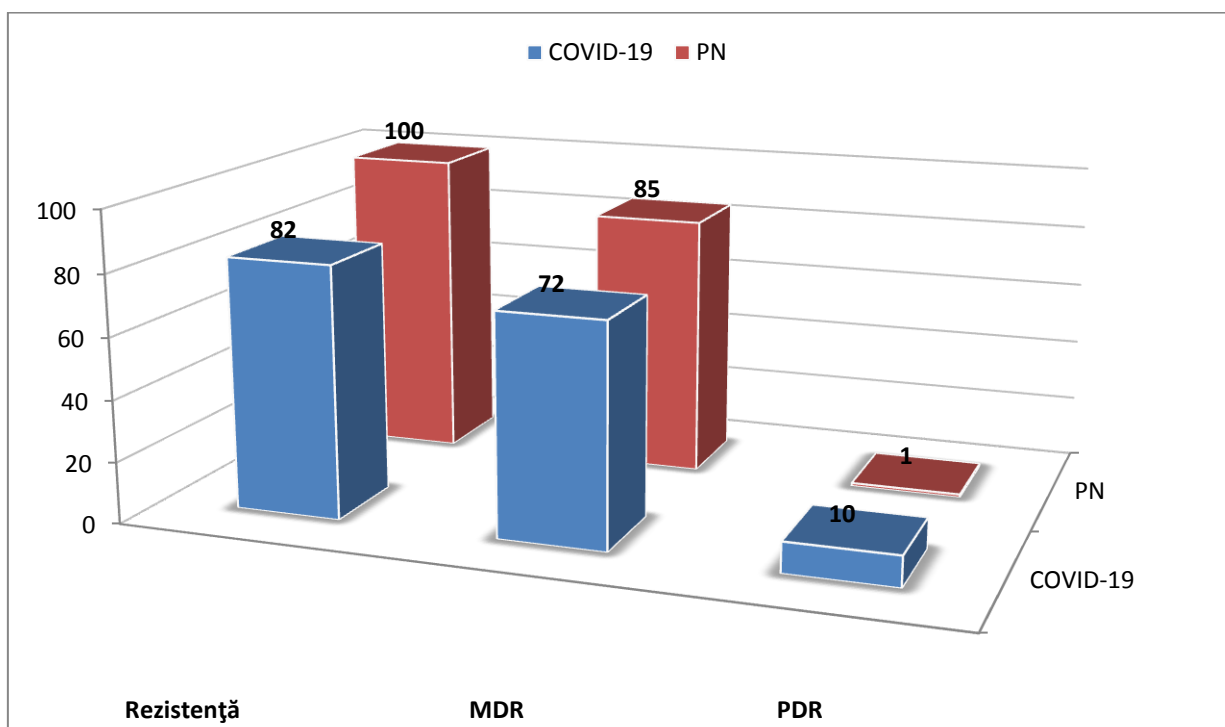


Figura 3.7 Tulpinile cu antibioticorezistență izolate de la subiecții cohortelor COVID-19 și PN

3.4 Evaluarea instrumentelor de prezicere a pneumoniilor cu germeni multidrogrezistenți

Rata înaltă a mortalității printre pacienții cu pneumoniile nosocomiale poate fi explicată prin infectare cu germeni cauzali multidrogrezistenți (MDR). Iată de ce identificarea precoce a acestor pacienți are o importanță majoră în vederea inițierii unui tratament antibacterian empiric corespunzător, deopotrivă cu evitarea administrării în exces a antibioticelor de spectru larg.

În cohorta de studiu cu pneumonii nosocomiale au fost izolate 100 tulpini patogene cu rezistență bacteriană, din care 85 (85%) au manifestat multidrogrezistență (MDR) (Tabelul 3.27). Grupul agenților patogeni Gram negativi cu MDR - 64/85 (75,3%) au fost considerabil mai numeroși față de germeni Gram pozitivi - 21/85 (24,7%) ($p < 0,001$).

Tabelul 3.27 Spectrul germeilor multidrogrezistenți izolați la subiecții cohortei PN

Agenții patogeni	n	%	95% CI
ESKAPE	62*	72,9%	
<i>Staph.aureus</i>	3	3,5	0,9-10,6
<i>K.pneumoniae</i>	13	15,3	8,7-25,1
<i>Acinetobacter spp.</i>	14	16,5	9,6-26,4
<i>Ps.aeruginosa</i>	23	27,1	18,2-37,9
<i>Enterobacter spp.</i>	9	10,6	5,2-19,6
nonESKAPE	23*	27,1%	
<i>Str.viridans</i>	13	15,3	8,7-25,1
<i>E.coli</i>	5	5,9	2,1-13,8
<i>Str.pneumoniae</i>	2	2,4	0,4-9,1
<i>Str. β-hemolyticus</i>	3	3,5	0,9-10,6
<i>Str.pyogenes</i>	0	0	-
* p < 0,001			

Am contrapus loturile germeilor cu MDR și fără MDR și am constatat diferența semnificativă pentru tulpinile *Ps.aeruginosa*, *E.coli* și *Str.viridans* (Tabelul 3.28). De menționat faptul că absolut toate tulpinile ale *Ps.aeruginosa*, *E.coli* și *Str. β-hemolyticus* au manifestat multidrogrezistență, pe când singura tulpină depistată de *Str.pyogenes* face parte din grupul non MDR.

În prezent sunt elaborate câteva scoruri clinice de prezicere a infectării cu germeni MDR, propuse de echipe de cercetători din diferite țări: SHORR (SUA), ALIBERTI (Italia), PARK (Korea), SHINDO (Japonia), MA (China), PRINA (Spania) și scorul IDSA/ATS HCAP, descris în ghidul IDSA/ATS din 2005. Urmărind același scop am estimat scorurile existente (Tabelul 3.29), iar aprecierea rolului prognostic al acestora a cuprins atât analiza fiecărui scor în parte, cât și compararea scorurilor între ele.

Tabelul 3.28 Rata tulpinilor bacteriene izolate în grupurile cu MDR versus non MDR

	MDR N=85		NonMDR N=15		p
	n	%	n	%	
<i>Staph.aureus</i>	3	3,5	2	13,3	> 0,05
<i>K.pneumoniae</i>	13	15,3	1	6,7	> 0,05
<i>Acinetobacter spp.</i>	14	16,5	1	6,7	> 0,05
<i>Ps.aeruginosa</i>	23	27,1	0	0	0,04
<i>Enterobacter spp.</i>	9	10,6	2	13,3	> 0,05
<i>Str.viridans</i>	13	15,3	7	46,7	0,01
<i>E.coli</i>	5	5,9	0	0	0,05
<i>Str.pneumoniae</i>	2	2,4	1	6,7	> 0,05
<i>Str. β-hemolyticus</i>	3	3,5	0	0	> 0,05
<i>Str.pyogenes</i>	0	0	1	6,7	> 0,05

Scorurile prognostice pentru estimarea infectării cu germeni MDR au fost evaluate doar în cazul pacienților cu pneumoniile nosocomiale la care examenul bacteriologic a fost pozitiv pentru una sau mai multe culturi bacteriene.

În grupele de risc ale scorurilor SHORR, ALIBERTI, PARK, MA și PRINA rata infectării cu germeni MDR a avut o descreștere progresivă (Tabelul 3.29) și doar în cazul scorurilor SHINDO și IDSA/ATS HCAP rata pneumoniilor nosocomiale cauzate de MDR a fost mai mare în clasele cu risc înalt de infectare cu 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% (Tabelul A.1.4).

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) (Tabelul A.1.5). În același timp, compararea $AUC_{ALIBERTI}$ versus AUC_{SHORR} nu a demonstrat diferențe statistice semnificative (Tabelul 3.30).

Valorile ale AUC în cazul scorului PARK la fel au fost modeste (AUC_{PARK} - 0,59), iar compararea cu scorurile amintite anterior nu au fost determinate diferențe statistice semnificative (Tabelul 3.30). Valoarea sensibilității ale scorului corespunzătoare riscului înalt pentru infectare cu MDR ($PARK \geq 3$) este 14,55% (Tabelul A.1.6).

Tabelul 3.29 Rata infectării cu germeii MDR în diferite clase de risc ale scorurilor de prognostic evaluate la subiecții cohorții PN

	PN cu culturi pozitive	%	PN cauzate de MDR	%
Total pacienți	65	100	55	84,6
SHORR				
Scăzut (< 3)	40	61,5	33	60
Mediu (3-5)	23	35,4	20	36,4
Înalt (≥ 6)	2	3,1	2	3,6
p			<0,001	
ALIBERTI				
Scăzut (< 0,5)	46	70,8	39	70,9
Înalt (≥ 3)	19	29,2	16	29,1
p			<0,001	
PARK				
Scăzut (< 3)	50	76,9	42	76,4
Înalt (≥ 3)	15	23,1	13	23,6
p			<0,001	
SHINDO				
Scăzut (0)	8	12,3	5	9,1
Înalt (≥ 2)	57	87,7	50	90,9
p			<0,001	
MA				
Scăzut (< 2)	31	47,7	25	45,5
Mediu (2,5-7)	33	50,8	29	52,7
Înalt (≥ 7,5)	1	1,5	1	1,8
p			<0,001	
PRINA				
Scăzut (< 5)	45	69,2	37	67,3
Înalt (≥ 5)	20	30,8	18	32,7
p			<0,05	
IDSA/ATS HCAP				
Scăzut (0)	13	20,0	9	16,4
Înalt (≥ 1)	52	80,0	46	83,6
p			<0,001	

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%) (Tabelul A.1.7). În comparație cu celelalte trei scoruri menționate nici scorul Shindo nu a demonstrat o oarecare superioritate statistic semnificativă (Tabelul 3.30).

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%) (Tabelul A.1.8). De menționat că în cazul ridicarea pragului sensibilității la valorile corespunzătoare claselor cu risc înalt a scorului ($\geq 7,5$ puncte) valorile sensibilității scad dramatic până la 0% (Tabelul A.1.8).

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 A.1.9 și Tabelul A.1.10). Și totuși, în cazul scorului PRINA valoarea prag obținută a corespuns clasei cu risc înalt ascorului (≥ 5 puncte), pe când în cazul scorului IDSA/ATS HCAP cele mai bune valori ale sensibilității și specificității au revenit clasei cu risc scăzut de infectare cu germenii MDR (> 0 puncte; sensibilitatea 83,64; specificitatea 40,0%) (Tabelul A.1.10).

Este de menționat, că în cazul estimării riscului de infectare cu germenii MDR cea mai bună putere discriminatorie a avut-o scorul SHINDO ($AUC_{SHINDO} - 0,75$), și totuși, acest scor nu a putut demonstra o superioritate statistică față de celelalte scoruri analizate (Tabelul 3.30).

Tabelul 3.30 Compararea valorilor AUC a scorurilor de prezicere a infectării cu germenii MDR (prezentarea valorilor p)

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

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 (52 cazuri) a fost pusă față în față cu cohorta de pneumonii comunitare cu evoluție severă, constituită din 48 cazuri. Analiza comparativă a datelor clinico-paraclinice și evolutive a pus în evidență unele diferențe dintre cele două cohorte (Tabelul 3.31 și Tabelul 3.32). Astfel, 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 3.31 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	0,01
Debut insidios	15	28,9	3	6,3	0,007
Cefalee	47	90,4	17	35,4	0,0006
Greață	11	21,2	3	6,3	0,04
Tahipnee (>22 resp./min.)	19	36,5	28	58,3	0,05
Tahicardie (>100 contr./min.)	14	26,9	27	56,3	0,02
Obnubilare	14	26,9	5	10,4	0,05
Murmur vezicular diminuat	51	98,1	33	68,8	0,001
Crepitații	46	88,5	29	60,4	0,001
Raluri ronflante	31	59,6	10	20,8	0,002

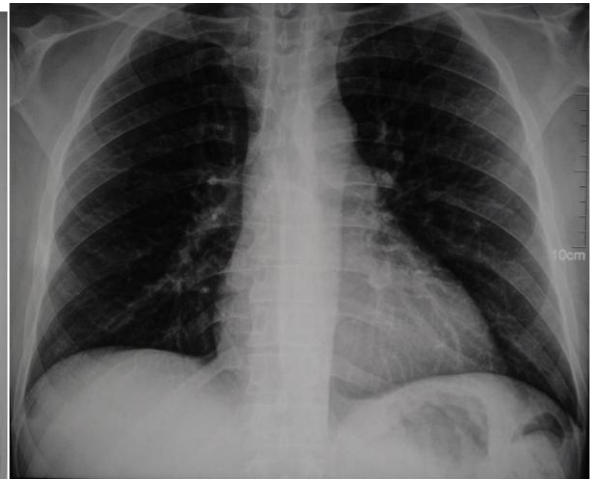
Analiza comparativă a tabloului imagistic în cohortele comparate a pus în evidență câteva diferențe semnificative: pacienții din lotul PAÎM mai des s-au prezentat cu infiltrate pulmonare localizate în câmpurile pulmonare inferioare ($p < 0,001$), cu afectare bilaterală ($p < 0,001$) și/sau multilobară ($p < 0,01$) însoțită de o colecție pleurală lichidiană ($p < 0,05$) (Tabelul 3.40). 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.



A



B



C

Pacientul de 50 ani cu nefropatie diabetică și insuficiență renală cronică terminală. Cu 2 săptămâni anterior primei ședințe de hemodializă se prezintă cu semne clinice și paraclinice de pneumonie comunitară. Imaginile radiologice sugestive pentru un sindrom de condensare pulmonară pe dreapta (A). În analiza bacteriologică a sputei au fost identificați *Str.pneumonia* și *Str.viridans*, sensibile la peniciline protejate, doxiciclină, CS II și CS III, MC și FQ. La 7 luni de hemodializă clinico-radiologic se confirmă pneumonie bilaterală (B). Sputocultura pozitivă pentru *Ps.aeruginosa*, care a păstrat sensibilitatea doar la imipenem, meropenem și vancomicină. Examenul radiografic după 12 zile de tratament cu VM (C) confirmă resorbția infiltratelor pulmonare.

Figura 3.8 Evoluția tabloului etiologic la un pacient cu PAÎM

Tabelul 3.32 Caracteristicile imagistice, de laborator și evolutive ale cohortelor PAÎM versus PCS

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

Cohortele PAÎM și PCS au fost analizate și prin prisma rezultatelor ale investigațiilor bacteriologice (Tabelul 3.33). Astfel, germenii din grupul ESKAPE au dominat în structura tabloului etiologic a pacienților cu pneumonii nosocomiale (52,4% versus 21,1%, $p < 0,001$) iar germenii din grupul non-ESKAPE mai des au provocat pneumoniile comunitare severe (97,4% versus 47,6, $p < 0,05$). Din 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 germenilor „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 3.34). Agenții patogeni depistați în grupul PCS au manifestat rezistență mai mare la cefuroxim, claritromicină, ciprofloxacina și gentamicină față de germenii 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 3.33 Analiza comparativă a tabloului etiologic a cohortelor PAÎM versus PCS

Agenții patogeni	PAÎM N=28		PCS N=38		p
	n	%	n	%	
Grupul ESKAPE	22	78,6	8	21,1	0,0006
<i>Staph.aureus</i>	3	10,7	2	5,3	> 0,05
<i>K.pneumoniae</i>	6	21,4	2	5,3	> 0,05
<i>Acinetobacter spp.</i>	3	10,7	0	0	0,04
<i>Ps.aeruginosa</i>	6	21,4	1	2,6	0,02
<i>Enterobacter spp.</i>	4	14,3	3	7,9	> 0,05
Grupul non-ESKAPE	20	71,4	37	97,4	0,05
<i>Str.viridans</i>	14	50	12	31,6	> 0,05
<i>E.coli</i>	0	0	4	10,5	0,05
<i>Str.pneumoniae</i>	2	7,1	11	28,9	0,04
<i>Str. β-hemolyticus</i>	3	10,7	7	18,4	> 0,05
<i>Str.pyogenes</i>	1	3,6	0	0	> 0,05

Tabelul 3.34 Antibioticorezistența tulpinilor izolate în PAÎM versus PCS

Agenții patogeni	PAÎM N=40 tulpini		PCS N=23 tulpini		p
	n	%	n	%	
AMO/AC	12	30	3	13,0	0,01
Cefuroxim	13	32,5	21	91,3	0,002
Ceftriaxon	14	35	5	21,7	0,05
Claritromicină	9	22,5	19	82,6	0,0006
Ciprofloxacina	7	17,5	14	60,9	0,004
Gentamicină	7	17,5	13	56,5	0,008
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 (Tabelul 3.35). Astfel, 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.

Tabelul 3.35 Analiza comparativă a unor aspecte clinice în cohortele PAÎM versus PNp/PAV

	PAÎM (N=52)		PNp/PAV (N=58)		p
	n	%	n	%	
Frison	22	42,3	36	62,1	0,05
Suflu tubar	3	5,8	12	20,7	0,03
Tahipnee (>22 resp./min.)	19	36,5	58	100	0,001
Obnubilare	14	26,9	27	46,6	0,05

Concomitent, 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 ($p < 0,001$) (Tabelul 3.36).

Tabelul 3.36 Caracteristicile imagistice, de laborator și evolutive ale cohortelor PAÎM versus PNp/PAV

	PAÎM (N=52)		PNp/PAV (N=58)		p
	n	%	n	%	
Colecție pleurală lichidiană	27	51,9	42	72,4	0,05
Pneumonie necrotizantă/abces pulmonar	1	1,9	12	20,7	0,004
Ureea crescută > 3 norme	9	17,3	41	70,7	0,0001
Glicemia 6-8 mmol/l	6	11,5	41	70,7	0,0001
SDRA	1	1,9	7	12,1	0,04
Sepsis	4	7,7	22	37,9	0,001
Șoc toxico-infecțios	3	5,8	21	36,2	0,0006
MODS	7	13,5	24	41,4	0,005
Edem cerebral	7	13,5	19	32,8	0,03
Deces	8	15,4	28	48,3	0,002

Analiza spectrului etiologic la pacienții cu PN în funcție de tipul acestor pneumonii - grupul PNp/PAV versus grupul PAÎM este prezentată în Tabelul 3.37. Nu am găsit 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, $p < 0,05$).

Tabelul 3.37 Spectrul agenților patogeni în diferite tipuri de PN

Agenții patogeni	PNp/PAV N=40		PAÎM N=28		p
	n	%	n	%	
<i>Staph.aureus</i>	3	7,5	3	10,7	> 0,05
<i>K.pneumoniae</i>	8	20	6	21,4	> 0,05
<i>Acinetobacter spp.</i>	13	32,5	3	10,7	0,05
<i>Ps.aeruginosa</i>	17	42,5	6	21,4	0,05
<i>Enterobacter spp.</i>	7	17,5	4	14,3	> 0,05
<i>Str.viridans</i>	11	27,5	14	50	> 0,05
<i>E.coli</i>	5	12,5	0	0	> 0,05
<i>Str.pneumoniae</i>	1	2,5	2	7,1	> 0,05
<i>Str. β-hemolyticus</i>	0	0	3	10,7	> 0,05
<i>Str.pyogenes</i>	0	0	1	3,6	> 0,05

Totodată am contrapus rata rezistenței tulpinilor izolate de la pacienții cu PNp/PAV cu cea a tulpinilor din PAÎM (Tabelul 3.38). În rezultat, la majoritatea preparatelor testate agenții

patogeni izolați de la subiecții cu pneumonii nosocomiale sau pneumonii asociate ventilației mecanice au avut o rată de antibioretistență semnificativ mai mare comparând cu agenții izolați de la subiecții cu PAÎM, cu excepția macrolidelor, unde situația a fost exact inversă.

Tabelul 3.38 Antibioticorezistența tulpinilor bacteriene în PNp/PAV comparativ cu tulpinile bacteriene în PAÎM

Preparate antibacteriene	PNp/PAV N=60		PAÎM N=40		p
	n	%	n	%	
Ampicilină	43	71,7	20	50,0	0,05
AMO/AC	50	83,3	18	45,0	0,02
Doxiciclină	34	56,7	10	25,0	0,01
Cefazolină	50	83,3	15	37,5	0,005
Cefuroxim	51	85,0	21	52,5	0,001
Cefotaxim	32	53,3	3	7,5	0,0001
Ceftazidim	47	78,3	12	30,0	0,002
Cefoperazon	32	53,3	4	10,0	0,0004
Eritromicină	10	16,7	14	35,0	0,05
Claritromicină	6	10,0	12	30,0	0,02
Azitromicină	4	6,7	12	30,0	0,004
Cloramfenicol	31	51,7	5	12,5	0,001
Ciprofloxacina	42	70,0	13	32,5	0,01
Moxifloxacina	38	63,3	8	20,0	0,001
Gentamicina	40	66,7	12	30,0	0,01
Tobramicina	36	60,0	8	20,0	0,003
Amicacina	27	45,0	3	7,5	0,0008
Imipenem	19	31,7	5	12,5	0,05
Meropenem	24	40,0	5	12,5	0,01
Vancomicina	10	16,7	1	2,5	0,03

3.6 Concluzii la capitolul 3

1. Pneumonia nosocomială este o infecție severă contractată în mediul spitalicesc cu multiple complicații și mortalitate înaltă (36,4%).

2. Manifestările clinico-paraclinice la pacienții cu pneumoniile nosocomiale sunt foarte variate, mai frecvent fiind prezentate de sindromul clinic de condensare pulmonară, sindromul de impregnare infecțioasă și sindromul inflamator.

3. În majoritatea cazurilor etiologia pneumoniilor nosocomiale este polimicrobiană. Paleta etiologică a acestor pneumonii cuprinde un număr variat de agenți patogeni cu predominarea germenilor recunoscuți „nosocomiali” - *Ps.aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *K.pneumoniae* și *Enterobacter spp.* În spectrul etiologic al pneumoniilor nosocomiale cu debutul tardiv, pneumoniilor nosocomiale dezvoltate la pacienții din secțiile chirurgicale, al pneumoniilor nosocomiale dezvoltate la pacienții din secțiile de terapie intensivă și al pneumoniilor nosocomiale soldate cu deces predomină *Ps.aeruginosa*.

4. Tratamentul antibacterian al pneumoniilor nosocomiale în 91,8% cazuri a fost combinat, în peste 57% schemele de medicație au inclus trei antibiotice. Cel mai frecvent pentru tratamentul combinat au fost administrate CS III, FQ și metronidazolul.

5. Rata generală a antibioticorezistenței germenilor izolați de la pacienții cu pneumoniile nosocomiale este înaltă. Aceasta variază în funcție de agentul cauzal și grupul de preparate antimicrobiene, diferențele fiind prezente inclusiv la reprezentanți ai aceluiași grup de antibacteriene. La fel, este înaltă și rata germenilor cu multidrogrezistență (85%), majoritatea acestor agenți patogeni aparținând grupului ESKAPE.

6. Structura etiologică a co-infecțiilor bacteriene în cazul pacienților cu pneumoniile virale SARS-CoV-2 este fomată de numeroși agenți patogeni, ponderea cea mai mare având reprezentanții grupului ESKAPE. IBS la pacienții cu COVID-19 sunt caracterizate prin rata mai mare a agenților cu multidrogrezistență și cu panrezistență bacteriană.

7. Acuratețea maximă în evaluarea riscului de infectare cu agenții MDR la pacienții cu pneumonii nosocomiale a demonstrat-o scorul SHINDO, iar instrumentele prognostice precum SHORR, ALIBERTI, PARK, MA, PRINA și IDSA/ATS au subestimat riscul afectării cu germenii multidrogrezistenți.

8. Grupul pneumoniilor asociate îngrijirilor medicale este deosebit de celelalte pneumonii nosocomiale prin prezența mai mică a *Ps.aeruginosa* și *Acinetobacter spp.* în spectrul etiologic și printr-o rată de antibioticorezistență semnificativ mai mică în comparație cu grupul PNp/PAV.

Totodată și evoluția PAÎM este mai ușoară comparativ cu celelalte forme de PN, ultimele având o rată de deces semnificativ mai mare.

9. Există unele diferențe clinico-paraclinice, evolutive, etiologice și de antibioticorezistență între pneumoniile asociate îngrijirilor medicale și pneumoniile comunitare cu evoluție severă, pe când rata mortalității în cele două grupuri nu diferă semnificativ.

4. EVALUAREA ASPECTELOR EVOLUTIVE ALE PNEUMONIILOR NOSOCOMIALE

4.1 Estimarea acurateții 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. Urmărind același scop am estimat atât scorurile prognostice clasice, precum PSI, CURB65 și CRB65, cât și cele elaborate mai recent (IDSA/ATS, SOAR, SCAP, SMART-COP, SMRT-CO și SCIP) (Tabelul 4.1). 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 (Tabelul 4.1) 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 (valoarea scorului cu sensibilitate și specificitate optimă) a corespuns clasei corespunzătoare pneumoniei severe (PSI IV, 91-130 puncte) – sensibilitate 76,92%, specificitate 76%, valoare predictiv negativă 96,7% (Tabelul A.1.11).

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) (Tabelul A.1.12). În același timp, compararea AUC_{CURB65} versus AUC_{PSI} nu a demonstrat diferențe statistice semnificative (Tabelul 4.2).

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 statistice semnificative

(Tabelul A.1.13). Valoarea sensibilității ale scorului corespunzătoare pneumoniilor severe ($CRB65 \geq 2$) este 0% (Tabelul A.1.12).

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% (Tabelul A.1.14). În comparație cu cele trei scoruri clasice scorul SOAR nu a demonstrat o oarecare superioritate statistic semnificativă (Tabelul 4.2).

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%) (Tabelul A.1.15). De menționat că în cazul acestui scor diferențe semnificative au fost determinate doar la compararea valorilor AUC cu scorul SOAR (Tabelul 4.2).

Valorile AUC pentru încă două scoruri mai recent implementate au corespuns unei puteri discriminatorii bune ($AUC_{SMRT-CO} = 0,83$; $AUC_{SMART-COP} = 0,84$) (Tabelul A.1.17 și Tabelul A.1.18), pe când $AUC_{IDSA/ATS}$ a fost doar 0,63 (Tabelul A.1.16).

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% (Tabelul A.1.19).

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 (Tabelul A.1.19) și superioritatea statistică a scorurilor PSI, CURB65 și SCAP față de IDSA/ATS (Tabelul 4.2). Cu toate acestea, sunt necesare unele precizări. În cazul IDSA/ATS și SMART-COP valorile sensibilității corespunzătoare claselor cu risc înalt de evoluție severă a pneumoniei au fost deosebit de joase, iar cele optime au revenit valorilor corespunzătoare claselor cu risc scăzut (Tabelul A.1.16 și Tabelul A.1.18), excepția fiind scorul SMRT-CO, în care valorile optime ale specificității și sensibilității au corespuns claselor cu risc mediu (Tabelul A.1.17).

Tabelul 4.1 Rata mortalității și necesității VMI în diferite clase de risc ale scorurilor de severitate evaluate la subiecții cohorței PN

	Nr. Pacienți	%	Deces 30 zile	%	VM	%
Total pacienți	110	100	40	36,4	27	24,5
IDSA/ATS						
Scăzut (0)	20	18,2	0	0	0	0
Înalt (≥ 1)	90	81,8	40	100	27	100
p			<0,0001		<0,0001	
SOAR						
Scăzut (0)	49	44,5	3	7,5	5	18,5
Înalt (≥ 1)	61	55,5	37	92,5	22	81,5
p			<0,0001		0,001	
SCAP						
Scăzut (0-9)	49	44,5	3	7,5	3	11,1
Mediu (10-19)	19	17,3	5	12,5	8	29,6
Înalt (≥ 20)	42	38,2	32	80	16	59,3
p			<0,001		<0,001	
SMART-COP						
Scăzut (0-2)	61	55,5	6	15	5	18,5
Mediu (3-4)	12	10,9	6	15	4	14,8
Înalt (≥ 5)	37	33,6	28	70	18	66,7
p			<0,001		<0,001	
SMRT-CO						
Scăzut (0)	31	28,1	1	2,5	1	3,7
Mediu (1)	24	21,8	3	7,5	2	7,4
Înalt (≥ 2)	55	50,1	36	90	24	88,9
p			<0,001		<0,001	
CURB65						
Scăzut (0-1)	61	55,5	5	12,5	5	18,5
Mediu (2)	18	16,4	8	20	9	33,3
Înalt (≥ 3)	31	28,1	27	67,5	13	48,2
p			<0,001		<0,05	
CRB65						
Scăzut (0)	51	46,4	2	5	5	18,5
Mediu (1)	24	21,8	9	22,5	7	25,9
Înalt (≥ 2)	35	31,8	29	72,5	15	55,6
p			<0,001		<0,001	
PSI						
Scăzut (≤ 90 clasa I-III)	37	33,6	0	0	1	3,7
Mediu (90-130 clasa IV)	28	25,5	8	20	5	18,5
Înalt (> 130 clasa V)	45	40,9	32	80	21	77,8
p			<0,001		<0,001	
SCIP						
Scăzut (< 6 puncte)	60	54,5	9	22,5	6	22,2
Înalt (≥ 6 puncte)	50	45,5	31	77,5	21	77,8
p			<0,01		<0,05	

Tabelul 4.2 Compararea valorilor AUC a scorurilor evaluate (prezentarea valorilor p)

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

*- 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 avaluarea probabilității survenirii decesului

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, observăm creșterea progresivă a acesteia (Tabelul 4.1).

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 (Tabelul A.1.20).

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%) (Tabelul A.1.21).

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) (Tabelul A.1.22). 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 (Tabelul 4.2).

AUC pentru scorul SOAR, în cazul aplicării la evaluarea probabilității de survenire a decesului, a fost foarte bună ($AUC_{SOAR} = 0,87$) iar valorile înalte ale sensibilității și specificității (70% și 91,4% respectiv) au corespuns claselor cu risc înalt al scorului – $SOAR \geq 1$ (Tabelul A.1.23). Totodată, analiza comparativă a AUC_{SOAR} versus AUC a scorurilor clasice nu a confirmat superioritatea primului (Tabelul 4.2).

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 ($AUC_{IDSA/ATS} = 0,64$) (Tabelul A.1.24, Tabelul A.1.25, Tabelul A.1.26 și Tabelul A.1.27). 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 (Tabelul A.1.24, Tabelul A.26).

Valorile optime ale sensibilității și specificității ale scorului IDSA/ATS au revenit clasei cu risc scăzut de evoluție severă a pneumoniei (Tabelul A.1.25). 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 (Tabelul 4.2).

Puterea discriminatorie a scorului SCIP (Tabelul A.1.28) 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 (Tabelul 4.2). Excepția fiind scorul ATS/IDSA, care a demonstrat o inferioritate a puterii discriminatorii față de scorul SCIP.

4.2 Estimarea acurateței scorurilor prognostice în diferite tipuri ale pneumoniilor nosocomiale

Evaluarea aplicării scorurilor prognostice pentru estimarea survenirii decesului în pneumoniile asociate îngrijirilor medicale specializate comparativ cu pneumoniile nosocomiale și pneumoniile asociate ventilației mecanice

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 pneumoniile nosocomiale, inclusiv cei cu pneumoniile asociate ventilației mecanice (PNp/PAV) și 52 pacienți cu pneumoniile nosocomiale asociate îngrijirilor medicale specializate (PAÎM). Scorurile analizate – atât cele clasice, cât și cele mai recent implementate, au prezentat un tipar comun de distribuire a pacienților în diferite clase de risc ale scorurilor prognostice (Tabelul 4.3). Astfel, 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% ($p < 0,001$) (Tabelul 4.21). 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%), $p < 0,05$. Analiza comparativă a ratei de deces în diferite clase de risc pentru subiecții din cohortele analizate nu a pus în evidență careva diferențe importante (Tabelul 4.3). Este necesar de menționat că toate scorurile prognostice analizate au avut un pattern comun de creștere a ratei de deces odată cu creșterea riscului pentru evoluție fatală a bolii în ambele loturi (Figura 4.1).

Tabelul 4.3 Evaluarea mortalității în diferite clase ale scorurilor de severitate la subiecții cohortelor PNp/PAV versus PAÎM

	Pacienți				Deces 30 zile			
	PNp/PAV		PAÎM		PNp/PAV		PAÎM	
Total pacienți	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
	58	100	52	100	28	48,3*	12	25
IDSA/ATS								
Scăzut (0)	5	8,6	15	28,8*	0	0	0	0
Înalt (≥ 1)	53	91,4*	37	71,2	28	100	12	100
SOAR								
Scăzut (0)	20	34,5	29	55,8*	3	10,7	0	0
Înalt (≥ 1)	38	65,5*	23	44,2	25	89,3	12	100
SCAP								
Scăzut (0-9)	17	29,3	32	61,5**	1	3,6	2	16,7
Mediu (10-19)	14	24,1*	5	9,6	5	17,9	0	0
Înalt (≥ 20)	27	46,6	15	28,9	22	78,5	10	83,3
SMART-COP								
Scăzut (0-2)	24	41,4	3	71,2*	4	14,3	2	16,7
Mediu (3-4)	8	13,8	4	7,7	4	14,3	2	16,7
Înalt (≥ 5)	26	44,8*	11	21,1	20	71,4	8	66,6
SMRT-CO								
Scăzut (0)	9	15,5	22	42,3*	0	0	1	8,3
Mediu (1)	12	20,7	12	23,1	2	7,1	1	8,3
Înalt (≥ 2)	37	63,8*	18	34,6	26	92,9	10	83,4
CURB65								
Scăzut (0-1)	26	44,8	35	67,3*	3	10,7	2	16,7
Mediu (2)	10	17,2	8	15,4	6	21,4	2	16,7
Înalt (≥ 3)	22	38*	9	17,3	19	67,9	8	66,6
CRB65								
Scăzut (0)	20	34,5	31	59,6*	2	7,1	0	0
Mediu (1)	13	22,4	11	21,2	5	17,9	4	33,4
Înalt (≥ 2)	25	43*	10	19,2	21	75	8	66,6
PSI								
Scăzut (clasa I-III)	10	17,2	27	51,9**	0	0	0	0
Mediu (clasa IV)	18	31	10	19,2	5	17,9	3	25
Înalt (clasa V)	30	51,8*	15	28,9	23	82,1	9	75

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$

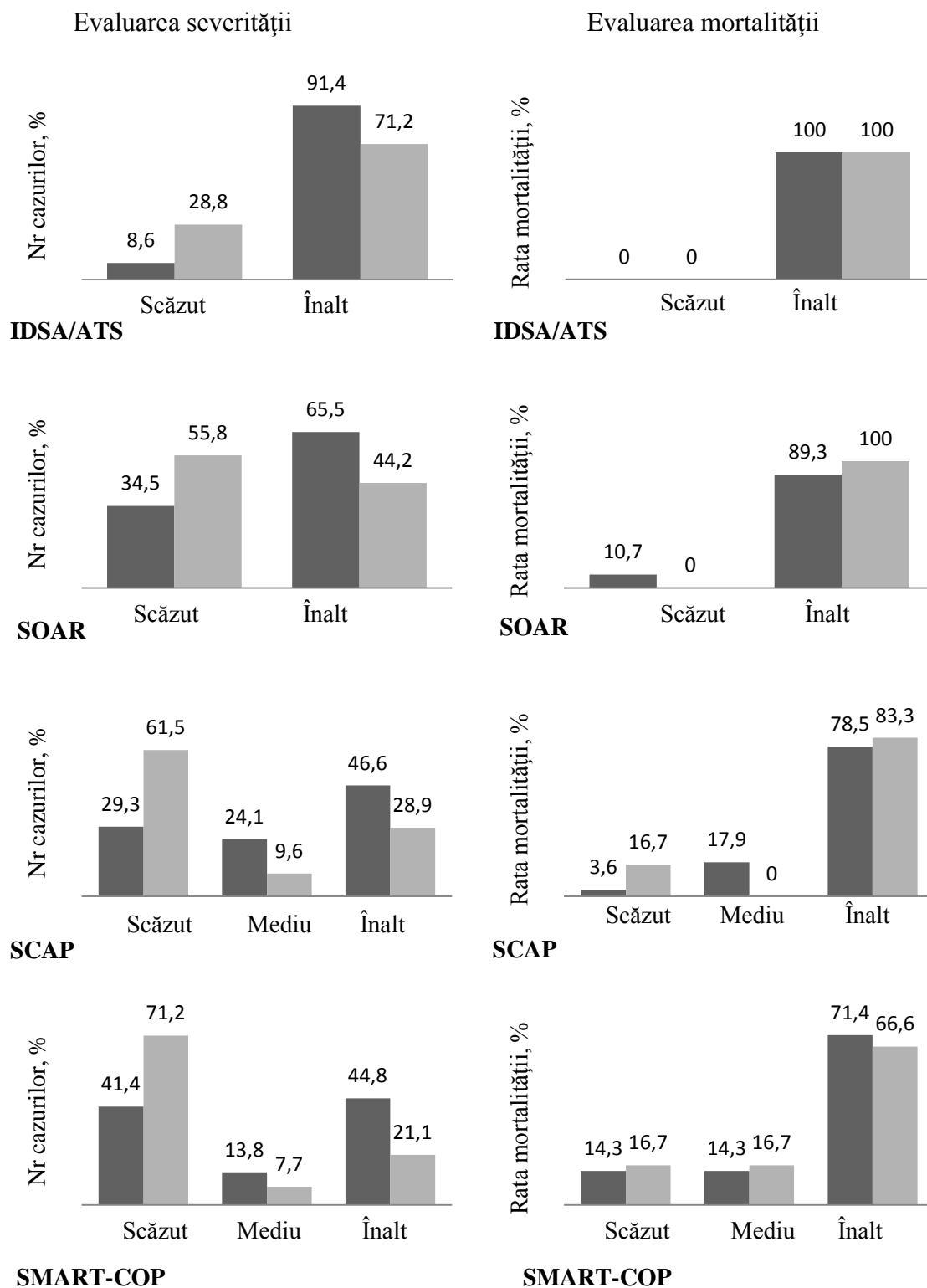


Figura 4.1 Evaluarea severității și mortalității în funcție de scoruri de severitate în cohortele PNp/PAV ■ versus PAÎM ▒

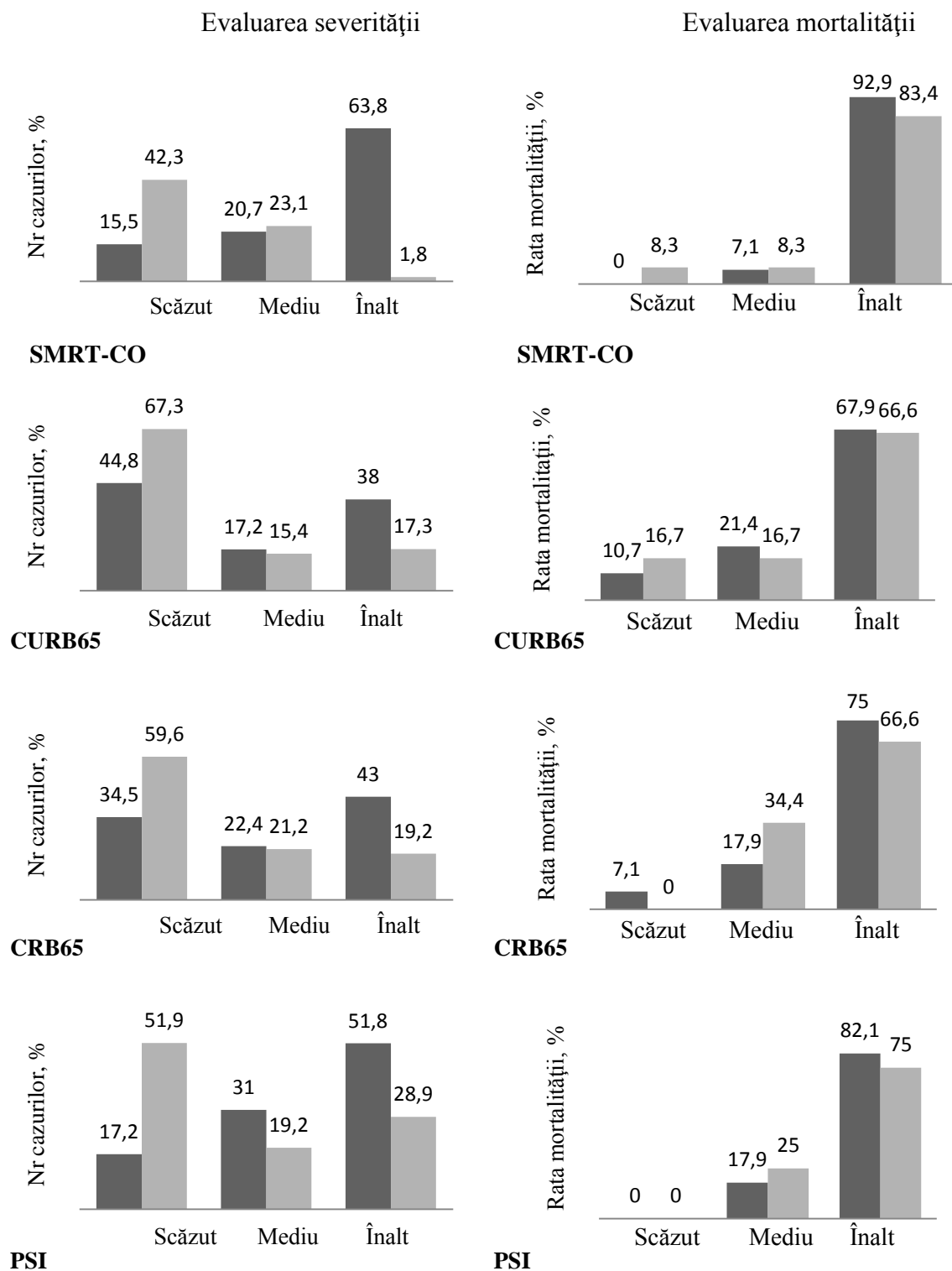


Figura 4.1 (continuare) Evaluarea severității și mortalității în funcție de scoruri de severitate în cohortele PNp/PAV versus PAÎM

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

Pornind de la deosebirile găsite la compararea aplicabilității a scorurilor prognostice pentru prezicerea decesului în loturilor PNp/PAV și PAÎM, am contrapus grupul pacienților cu pneumonii nosocomiale asociate îngrijirilor medicale specializate (PAÎM) – 52 subiecți, grupului pacienților cu pneumonii comunitare cu evoluție severă (PCS) – 48 subiecți.

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 (Tabelul 4.4). Spre deosebire de rezultatele obținute la compararea grupelor PNp/PAV *versus* PAÎM, la contrapunerea loturilor PAÎM și PCS diferențe semnificative au fost găsite doar pentru trei scoruri analizate. Astfel, 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% ($p < 0,05$) (Tabelul 4.4).

Rata decesului în lotul PAÎM 12/52 (25%) nu s-a deosebit de rata decesului în lotul PCS 11/48 (22,9%). 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 (Tabelul 4.4). 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 ($p < 0,05$).

Tabelul 4.4 Evaluarea mortalității în diferite clase ale scorurilor de severitate la subiecții cohortelor PAÎM versus PCS

	Pacienți				Deces 30 zile			
	PAÎM		PCS		PAÎM		PCS	
Total pacienți	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
	52	100	48	100	12	25	11	22,9
IDSA/ATS								
Scăzut (0)	15	28,8	14	29,2	0	0	1	9
Înalt (≥ 1)	37	71,2	34	70,8	12	100	10	91
SOAR								
Scăzut (0)	29	55,8	23	47,9	0	0	1	9
Înalt (≥ 1)	23	44,2	25	52,1	12	100	10	91
SCAP								
Scăzut (0-9)	32	61,5	25	52,1	2	16,7	2	18
Mediu (10-19)	5	9,6	16	33,3*	0	0	5	45,5
Înalt (≥ 20)	15	28,9	7	14,6	10	83,3*	4	36,5
SMART-COP								
Scăzut (0-2)	37	71,2	32	66,7	2	16,7	5	45,5
Mediu (3-4)	4	7,7	13	27,1*	2	16,7	5	45,5
Înalt (≥ 5)	11	21,1*	3	6,2	8	66,6*	1	9
SMRT-CO								
Scăzut (0)	22	42,3	16	33,3	1	8,3	0	0
Mediu (1)	12	23,1	9	18,8	1	8,3	1	9
Înalt (≥ 2)	18	34,6	23	47,9	10	83,4	10	91
CURB65								
Scăzut (0-1)	35	67,3	36	75	2	16,7	3	27
Mediu (2)	8	15,4	7	14,6	2	16,7	4	36,5
Înalt (≥ 3)	9	17,3	5	10,4	8	66,6	4	36,5
CRB65								
Scăzut (0)	31	59,6	24	50	0	0	1	9
Mediu (1)	11	21,2	15	31,2	4	33,4	4	36,5
Înalt (≥ 2)	10	19,2	8	16,8	8	66,6	6	54,5
PSI								
Scăzut (clasa I-III)	27	51,9	33	68,8	0	0	1	9
Mediu (clasa IV)	10	19,2	10	20,8	3	25	6	54,5
Înalt (clasa V)	15	28,9*	5	10,4	9	75	4	36,5

* - $p < 0,05$

4.4 Predictorii evoluției nefavorabile a pneumoniilor nosocomiale

Rata înaltă a mortalității, precum și numeroasele complicații survenite în cursul pneumoniilor nosocomiale au impus necesitatea evidențierii factorilor de risc pentru: survenirea decesului; necesitatea aplicării ventilației mecanice invazive și survenirea complicațiilor septic.

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. Variabilele, care au făcut diferența, sunt prezentate în Tabelul 4.5, Tabelul 4.6 și Tabelul 4.7. 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.

Tabelul 4.5 Caracteristicile clinice distinctive ale subiecților cu pneumonii nosocomiale decedați versus supraviețuitori

	Supraviețuitori N=70		Decedați N=40		p
	n	%	n	%	
Vârsta ≥ 65 ani	10	14,3	18	45	0,002
Internare SATI	23	32,9	37	92,5	0,0001
Vomă	8	11,4	12	30	0,02
Suflu tubar	5	7,1	10	25	0,01
Raluri ronflante	39	55,7	34	85	0,001
Confuzie/obnubilare	12	17,1	29	72,5	0,0001
Ventilație mecanică	10	14,3	24	60	0,0001
Durata VMI ≥ 48 ore	4	40	20	83,3	0,0001
Leucocitoză $> 25 \cdot 10^9$	1	1,4	6	15	0,006
Deviere spre stânga a formulei leucocitare	38	54,3	35	87,5	0,03
Eritrocite < 3	11	15,7	15	37,5	0,02
VSH > 30	44	62,9	32	80	0,05
Trombocitopenie	12	17,1	16	40	0,02
Transaminaze > 2 norme	15	21,4	23	57,5	0,002
Creatinina > 2 norme	10	14,3	20	50	0,0006
Ureea > 2 norme	10	14,3	20	50	0,0006
Hiperglicemii > 6 mmol/l	33	47,1	28	70	0,05
Hipoalbuminemie	15*	51,7	16 [#]	80	0,05
Indicele protrombinic $< 80\%$	19**	33,3	20 ^{###}	55,6	0,05
Flora MDR	33	47,1	25	62,5	$> 0,05$
Flora MDR	33***	78,5	25 ^{###}	96%	0,05

* - N = 29; ** - N = 57; # - N = 20; ### - N = 36
 *** - 42 cu culturi pozitive; ### - 26 cu culturi pozitive

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 peste $25 \cdot 10^9/l$, deviere spre stânga a formulei leucocitare, VSH accelerat, dar și anemie cu eritrocite sub $3 \cdot 10^{12}/l$ și trombocitopenie. La fel, la acești subiecți au fost mai frecvent documentate valorile crescute ale transaminazelor, creatininei, ureei și glicemiei, iar dintre indicii sindromului hepatopriv diferențe semnificative au fost redade de hipoproteinemia și hipoprotrombinemia. Germenii multidrogrezistenți 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.

Tabelul 4.6 Caracteristicile radiologice distinctive ale subiecților cu pneumonii nosocomiale decedați versus supraviețuitori

	Supraviețuitori N=70		Decedați N=40		p
	n	%	n	%	
Afectare bilaterală	25	35,7	29	72,5	0,008
Colecție pleural lichidiană	38	54,3	30	75	0,05
Implicarea câmpurilor pulmonare superioare	5	7,1	16	40	0,0001
Implicarea câmpurilor pulmonare medii	39	55,7	33	82,5	0,01
Mai mult de 3 cadrane	29	41,4	31	77,5	0,01

Particularitățile imagistice (Tabelul 4.6) 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.

Tabelul 4.7 Caracteristicile managementului și rata complicațiilor în cazurile de pneumonii nosocomiale finalizate cu deces versus supraviețuitori

	Supraviețuitori N=70		Decedați N=40		p
	n	%	n	%	
Scorul SCIP ≥ 6 p.	19	27,1	31	77,5	0,0002
Comorbidități	54	77,1	40	100	0,001
≥ 2 comorbidități	29	41,4	27	67,5	0,01
ICC, HTA	37	52,9	35	87,5	0,03
H2 blocatori	32	45,7	34	85	0,01
IPP	22	31,4	25	62,5	0,01
Sonda nasogastrală	1	1,4	8	20	0,001
GCS până la stabilirea diagnosticului	11	15,7	18	45	0,004
GCS pe parcursul internării	31	44,3	34	85	0,007
Abcedare	3	4,3	10	25	0,002
Sepsis	6	8,6	20	50	0,0001
Șoc toxico-infecțios	3	4,3	21	52,5	0,0001
SDRA	0	0	8	20	0,0002
CID	3	4,3	12	30	0,0004
Edem cerebral	1	1,4	25	62,5	0,0001
Coma	2	2,9	20	50	0,0001
HDS	1	1,4	5	12,5	0,01
MODS	5	7,1	26	65	0,0001

Majoritatea complicațiilor raportate au fost semnificativ mai frecvente în grupul D (Tabelul 4.7). La pacienții cu sfârșit letal mai des au fost documentate patologii concomitente,

printre care patologiile cardiovasculare (insuficiența cardiacă cronică și/sau hipertensiunea arterială) au fost prezente în 87,5% cazuri. Mai mulți pacienți din lotul acesta au 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 4.8). 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. Cea mai mare putere prognostică dintre toate variabilele incluse a demonstrat-o durata mai mare de 48 ore a VMI. Prezența acestui factor sporește de aproximativ 15 ore șansele de survenire a decesului printre pacienții cu PN.

Tabelul 4.8 Factori de risc pentru survenirea decesului în pneumoniile nosocomiale

	Coefficient	p	OR	95%CI
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 cohortei 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). În Tabelul 4.9 sunt prezentate caracteristicile clinice și de laborator care au diferențiat cele două grupuri. 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.

Tabelul 4.9 Caracteristicile clinice și de laborator ce au diferențiat subiecții cu pneumonii nosocomiale ventilați versus cei neventilați

	Ventilați N=34		Neventilați N=76		p
	n	%	n	%	
Internare în secția chirurgicală	20	58,8	20	26,3	0,009
Debutul acut	24	70,6	20	26,3	0,0007
Suflu tubar	9	26,5	6	7,9	0,01
Confuzie/obnubilare	24	70,6	17	22,4	0,001
Deviere spre stânga a formulei leucocitare	27	79,4	42	55,3	0,01
Hemoglobina < 120	26	76,5	43	56,6	0,05
Trombocitopenie	14	41,2	14	18,4	0,02
Transaminaze > 2 norme	20	58,8	18	23,7	0,003
Creatinina >2 norme	17	50,0	13	17,1	0,002
Ureea > 2 norme	14	41,2	16	21,1	0,05
Hiperglicemii > 6 mmol/l	26	76,5	35	46,1	0,04
Indicele protrombinic < 80%	21	61,8	18*	29	0,01
Flora MDR	20	58,8	28**	38,8	0,05

* - N = 62; ** - 72

Analiza comparativă a rezultatelor investigațiilor radiologice ale cazurilor ventilate versus neventilate a pus în evidență următoarele diferențe semnificative (Tabelul 4.10). 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.

Tabelul 4.10 Caracteristicile radiografice distinctive ale subiecților cu pneumonii nosocomiale ventilați versus neventilați

	Ventilați N=34		Neventilați N=76		p
	n	%	n	%	
Afectare bilaterală	27	79,4	26	34,2	0,001
Colecție pleurală lichidiană	26	76,5	44	57,9	0,05
Implicarea câmpurilor pulmonare superioare	15	44,1	6	7,9	0,0001
Mai mult de 3 cadrane	26	76,5	34	44,7	0,03

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

glucocorticosteroizelor. Concomitent, un număr mai mare a subiecților lotului respectiv au suferit de BPOC (Tabelul 4.11). 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.

Tabelul 4.11 Diferențele în management a cazurilor de pneumonii nosocomiale ventilate versus non ventilate

	Ventilați N=34		Neventilați N=76		p
	n	%	n	%	
Scorul SCIP ≥ 6 p.	27	79,4	23	30,3	0,0004
≥ 2 comorbidități	24	70,6	32	42,1	0,05
BPOC	12	35,3	8	10,5	0,004
Combinatie de ATB până la diagnostic	12*	57,1	17**	22,4	0,05
H2 blocatori	27	79,4	35	46,1	0,03
IPP	20	58,8	27	35,5	0,05
Sonda nasogastrală	6	17,6	3	3,9	0,02
GCS pe parcursul internării	24	70,6	35	46,1	0,05
Abcedare	12	35,3	1	1,3	0,0001
Sepsis	19	55,9	7	9,2	0,0001
Șoc toxico-infecțios	16	47,1	8	10,5	0,002
SDRA	6	17,6	2	2,6	0,007
CID	9	26,5	6	7,9	0,01
Edem cerebral	19	55,9	7	9,2	0,0001
Coma	16	47,1	6	7,9	0,0001
MODS	24	70,6	7	9,2	0,0001
Deces	24	70,6	16	21,1	0,0001
* - N = 21; ** - N = 33 pacienți, care au efectuat tratament antibacterian până la stabilirea diagnosticului de PN					

Toate variabile clinico-demografice și paraclinice, care au marcat diferența dintre grupurile pacienților ventilați și neventilați, au fost introduse într-un model logistic. Următoarele patru variabile au fost incluse în modelul generat (Tabelul 4.12). AUC a modelului obținut a constituit 0,95 (95%CI 0,88 – 0,97). Detreminanta cea mai puternică a constituit-o prezența florei multidrogrezistente, care a sporit de circa 16 ori șansa de aplicare a VMI la pacienții din cohorta PN. Este important de menționat, că în studiul nostru flora MDR a fost izolată în toate cele 7 cazuri de PAV, fiind o consecință a ventilației mecanice invazive și nu o cauză a acesteia. Astfel, excluderea acestor subiecți din lotul pacienților ventilați a permis să analizăm factorul asocierii florei MDR ca și un factor independent pentru prezicerea necesității aplicării VMI la pacienții cu pneumoniile nosocomiale.

Tabelul 4.12 Predictorii aplicării VMI la pacienții cu pneumonii nosocomiale

	Coefficient	p	OR	95%CI
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 acesteia în două loturi – SP (cu complicații septice) și nonSP (fără complicații septice) cu câte 26 și 84 subiecți respectiv. Variabilele clinico-paraclinice care au marcat diferența semnificativă în cele două grupuri sunt prezentate în Tabelul 4.13. Astfel, 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 (FR > 30 respirații/min) cu hipoxemie (SaO₂ < 92%) 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 peste $25 \times 10^9/l$ 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.

Tabelul 4.13 Caracteristicile clinice și de laborator distinctive ale subiecților cu pneumonii nosocomiale cu complicații septice

	Cu complicații septice N=26		Fără complicații septice N=84		p
	n	%	n	%	
Internare în secția chirurgicală	15	57,7	25	29,8	0,03
Intervenție chirurgicală	15	57,7	28	33,3	0,05
Intervenție chirurgicală repetată	6	40	3	10,7	0,002
Internare SATI	23	88,5	29	34,5	0,0005
Internare SATI ≥ 4 zile	23*	100	11	37,9	0,006
Debutul acut	23	88,5	27	32,1	0,0002
FR > 30	9	34,6	10	11,9	0,01
Hipotensiune < 90/60 mmHg	19	73,1	12	14,3	0,0001
Suflu tubar	11	42,3	4	4,8	0,0001
Crepitații	26	100	77	91,7	0,01

Raluri ronflante	22	84,6	51	60,7	0,01
Confuzie/obnubilare	21	80,8	20	23,8	0,0001
Ventilație mecanică	19	73,1	15	17,9	0,0001
Durata VMI \geq 48 ore	19	100	6	40	0,04
SaO ₂ < 92%	19	73,1	21**	42,9	0,01
Leucocitoză > 25×10 ⁹ /l	5	19,2	2	2,4	0,002
Deviere spre stânga a formulei leucocitare	21	80,8	52	61,9	0,05
Transaminaze > 2 norme	17	65,4	21	25	0,002
Creatinina >2 norme	13	50	17	20,2	0,01
Ureea > 2 norme	13	50	17	20,2	0,01
Hiperglicemii > 6 mmol/l	22	84,6	39	46,4	0,02
Flora MDR	23	88,5	32***	40	0,002
* - N = 23; ** - N = 49; *** - N = 80					

Modificările radiologice au fost mai severe în lotul cu complicații septic 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 (Tabelul 4.14).

Tabelul 4.14 Caracteristicile radiologice distinctive ale cazurilor de pneumonii nosocomiale cu complicații septic

	Cu complicații septic N=26		Fără complicații septic N=84		p
	n	%	n	%	
Afectare bilaterală	20	76,9	34	40,5	0,02
Colecție pleural lichidiană	23	88,5	49	58,3	0,001
Implicarea câmpurilor pulmonare superioare	13	50	8	9,5	0,0001
Implicarea câmpurilor pulmonare medii	24	92,3	48	57,1	0,05
Mai mult de 3 cadrane	24	92,3	36	42,9	0,002

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 septic mai des au suferit de insuficiență renală cronică (Tabelul 4.15). 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 (Tabelul 4.15).

Tabelul 4.15 Diferențele în management a cazurilor de pneumonii nosocomiale cu complicații septice

	Cu complicații septice N=26		Fără complicații septice N=84		p
	n	%	n	%	
Scorul SCIP ≥ 6 p.	25	96,2	26	30,9	0,0001
≥ 2 comorbidități	20	76,9	38	45,2	0,05
BPOC	9	34,6	11	13,1	0,02
IRC	1	3,9	14	16,7	0,05
Combinatie de ATB pînă la diagnostic	13*	81,3	16**	42,1	0,01
H2 blocatori	25	96,2	41	48,8	0,006
IPP	19	73,1	28	33,3	0,006
GCS pînă la stabilirea diagnosticului	14	53,9	15	17,9	0,001
GCS pe parcursul internării	25	96,2	40	47,6	0,004

* - N = 16; ** - N = 38

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 4.16).

Tabelul 4.16 Predictorii survenirii complicațiilor septice la subiecții cu pneumonii nosocomiale

	Coefficient	p	OR	95%CI
Durata VMI ≥ 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

Valoarea AUC pentru modelul obținut a constituit 0,95 (95%CI 0,89 – 0,98), cea mai puternică determinantă predictivă fiind valoarea hiperglicemiei > 6 mmol/l (OR 43,9).

Predictorii infectării cu flora nosocomială multidrogrezistentă și rolul asocierii acesteia în evoluția pneumoniilor nosocomiale

Cohorta pacienților cu flora MDR (58 cazuri) a fost contrapusă cohortei subiecților fără flora MDR (10 cazuri), iar analiza comparativă a datelor clinice și rezultatelor examinărilor paraclinice a pus în evidență diferite semnificative dintre cele două grupuri (Tabelul 4.17 și Tabelul 4.18). Astfel, dintre variabilele clinice, tusea a fost semnificativ mai frecvent raportată de către pacienții cu flora MDR. Totodată, absolut toți subiecții din cohorta respectivă, care au necesitat tratament în Unitatea de terapie intensivă, au fost internați în SATI pentru mai mult de 4 zile, iar aproximativ 51% din aceștea au fost ventilați mecanic. Frecvența unor modificări de laborator precum VSH sporit, hipertransaminazemie, hiperglicemie și hipoprotrombinemie – a fost semnificativ mai mare în lotul cu flora MDR.

Tabelul 4.17 Caracteristicile clinice și de laborator distinctive dintre subiecții cu asociere a florei MDR versus non MDR

	Cu flora MDR N=58		Fără flora MDR N=10		p
	n	%	n	%	
Internare SATI	31*	64,6	3	30	0,03
Internare SATI ≥ 4 zile	26	44,8	0	0	0,001
Tuse	51	87,9	10	10	0,001
Ventilație mecanică	20*	41,7	1	10	0,05
VSH >30	41	70,7	4	40	0,05
Transaminaze > 2 norme	22	37,9	1	10	0,05
Hiperglicemii > 6 mmol/l	37	63,8	1	10	0,03
Indicele protrombinic < 80%	24**	51,1	1***	14,3	0,0001

* - N = 48 (pacienții cu MDR, dar fără PAV); ** - N = 47; *** - N = 7

Tabelul 4.18 Caracteristicile radiologice ce au diferențiat subiecții cu asociere a florei MDR versus non MDR

	Cu flora MDR N=58		Fără flora MDR N=10		p
	n	%	n	%	
Afectare bilaterală	33	56,9	2	20	0,01
Mai mult de 3 cadrane	41	70,7	2	20	0,001

Prezentarea radiologică a leziunii pulmonare din cazurile cu germenii MDR mai frecvent a fost una bilaterală cu implicarea mai multor câmpuri pulmonare (Tabelul 4.18). Diferențele semnificative în evoluția bolii și managementul pneumoniilor din grupurile cu flora MDR și fără flora MDR sunt redată în Tabelul 4.19. Astfel, majoritatea pacienților infectați cu germenii MDR au avut un Scor Clinic de Infecție Pulmonară mai mare de 6 puncte și au efectuat tratamentul cu H2 blocatori sau glucocorticosteroizi pe parcursul internării. Menționăm că jumătate din subiecții cohorței cu flora MDR au decedat în urma unei sau mai multor complicații ale pneumoniei nosocomiale.

Rata înaltă a decesului printre pacienții cu PN cauzate de agenții MDR, precum și spectrul larg al complicațiilor severe survenite la acești pacienți impun necesitatea de a identifica și de a analiza predictorii infectării cu germenii multidrogrezistenți. Cu acest scop au fost analizați pacienții cu PN, cauzate de flora MDR (cu excepția pacienților cu pneumonii nosocomiale asociate ventilației mecanice) în comparație cu lotul pacienților cu pneumonii nosocomiale non MDR. În Tabelul 4.20 sunt prezentate caracteristicile clinice care au diferențiat cele două grupuri.

Tabelul 4.19 Rata complicațiilor la pacienții cu pneumonii nosocomiale cu și fără asociere a florei MDR

	Cu flora MDR N=58		Fără flora MDR N=10		p
	n	%	n	%	
Scorul SCIP ≥ 6 p.	36	62,1	3	30	0,05
H2 blocatori	41	70,7	3	30	0,01
GCS pe parcursul internării	37	63,8	2	20	0,01
Abcedare	10	17,2	0	0	0,001
Sepsis	23	39,7	0	0	0,04
Șoc toxico-infecțios	19	32,8	0	0	0,001
SDRA	6	10,3	0	0	0,05
CID	10	17,2	0	0	0,001
Edem cerebral	18	54,5	0	0	0,001
Coma	14	31,0	0	0	0,001
Pneumotorax	5	8,6	0	0	0,05
MODS	22	37,9	0	0	0,05
Deces	25	43,1	1	10	0,01

Toți pacienții cu pneumoniile nosocomiale cauzate de agenții MDR în anamnezic au prezentat internare în staționar în ultimele 3 luni anterior episodului curent de PN ($p < 0,01$) și au efectuat tratament cu preparate antibacteriene în ultimele 90 zile anterior episodului curent de PN ($p < 0,001$).

Concomitent, 31/48 (64,6%) pacienți din lotul PN cu flora MD au necesitat îngrijire și tratament în condițiile unei secții ATI, iar 83,8% dintre aceștia au staționat mai mult de 4 zile în secțiile de anesteziologie și terapie intensivă. Totodată, doar 3 pacienți din lotul nonMDR au fost tratați în secțiile SATI ($p < 0,05$), toți trei fiind internați pentru o perioadă scurtă de timp ($p < 0,001$).

Aproape jumătate dintre pacienții afectați de germenii MDR au avut nevoie de suport ventilator invaziv, pe când doar 10% din subiecții fără flora MDR au fost supuși VMI ($p < 0,05$) (tabelul 4.20). În lotul subiecților cu PN cauzate de germenii MDR, cu suport ventilator, 70% au fost supuși VMI pe o durată mai mare de 48 ore.

Patologiile concomitente importante, precum BPOC, bolile cardiovasculare, afecțiunile neurologice sau diabetul zaharat, au fost la fel de frecvent întâlnite în ambele loturi analizate, iar diferența statistică a fost înregistrată doar în cazul cirozei hepatice, de care au suferit 6 pacienți cu PN cu flora MDR ($p < 0,05$).

Tabelul 4.20 Caracteristicile clinice ale subiecților cu PN cauzate de flora MDR versus non MDR

	Cu flora MDR N=58		Fără flora MDR N=10		p
	n	%	n	%	
Vârsta \geq 65 ani	9	15,5	2	20	$> 0,05$
Bărbați	25	43,1	5	50	$> 0,05$
Pacienții din centrele de îngrijire medicală	2	3,4	0	0	$> 0,05$
Internare în staționar în ultimele 3 luni anterior episodului curent de PN	8	13,8	0	0	0,01
Hemodializă cronică	3	5,2	0	0	$> 0,05$
Imunosupresie	13	22,4	1	10	$> 0,05$
Tratament cu preparate antibacteriene în ultimele 90 zile anterior episodului curent de PN	29	50,0	0	0	0,02
Internare în SATI	31	53,4	3	30	0,05
Internare în SATI \geq 4 zile	26*	83,8	0	0	0,001
Necesitate în VMI	20	34,5	1	10	0,05
Durata VMI \geq 48 ore	14**	70	0	0	0,001
Patologie concomitentă	40	68,9	9	90	$> 0,05$
BPOC	11	18,9	4	40	$> 0,05$
HTA/ICC	33	56,9	7	70	$> 0,05$
Patologia neurologică preexistentă	3	5,2	0	0	$> 0,05$
Diabet zaharat	16	27,6	1	10	$> 0,05$
Ciroza hepatică	6	10,3	0	0	0,05
Sondă nazogastrică	2	3,4	0	0	$> 0,05$
H2 blocatori sau IPP	18	31,0	5	50	$> 0,05$

* - N = 31; ** - N = 20

Toate variabile clinice, care au marcat diferența dintre grupurile pacienților cu flora MDR și fără flora MDR, au fost introduse într-un model logistic. Următoarele două variabile au fost incluse în modelul generat (Tabelul 4.21). AUC a modelului obținut a constituit 0,92 (95%CI 0,78 – 0,94). Detreminanta cea mai puternică a constituit-o necesitatea în ventilație mecanică invazivă, care a sporit de circa 19 ori șansa de infectare cu germenii MDR la pacienții din cohorta PN.

Tabelul 4.21 Predictorii infectării cu flora nosocomială multidrorezistentă la pacienții cu pneumonii nosocomiale

	Coefficient	p	OR	95%CI
Internare în SATI \geq 4 zile	1,86	0,0013	6,8	0,75 - 54,87
Necesitate în VMI	3,4	0,0032	18,5	1,28 - 106,9

4.5 Concluzii la capitolul 4

1. Scorurile PSI și SMRT-CO au demonstrat cele mai bune performanțe atât în evaluarea necesității aplicării ventilației mecanice invazive la pacienții cu pneumonii nosocomiale, cât și în evaluarea riscului survenirii decesului la pacienții cu pneumonii nosocomiale, în timp ce utilizarea scorurilor CURB65, CRB65, SOAR, SCAP, IDSA/ATS, SMART-COP și SCIP subestimează probabilitatea aplicării VMI.

2. Rata de deces printre pacienții cu pneumonii nosocomiale, inclusiv pneumonii asociate ventilației mecanice, este mai mare în comparație cu rata decesului printre pacienții cu pneumonii asociate îngrijirilor medicale specializate.

3. Rata de deces printre pacienții cu pneumonii asociate îngrijirilor medicale specializate nu s-a deosebit de rata de deces printre pacienții cu pneumoniile comunitare cu evoluție severă.

4. În toate scorurile prognostice evaluate pacienții cu PN+PAV au avut un risc mai mare de deces față de pacienții cu PAÎM.

5. Riscul decesului la pacienții cu pneumonii nosocomiale este considerabil mai mare în cazul pacienților cu vârsta peste 65 ani, cu dereglări de cunoștință, care au înregistrat valori majorate ale creatininemiei și punctajul maxim al SCIP, care au avut afectare bilaterală pulmonară confirmată prin radiografia toracelui și/sau au necesitat ventilație mecanică invazivă prelungită.

6. Factorii ce prezic necesitatea în VMI la bolnavii cu pneumonii nosocomiale sunt debutul acut al pneumoniei, flora bacteriană multidrogrezistentă, afectarea bilaterală pulmonară confirmată prin radiografia toracelui.

7. Pacienții cu pneumonii nosocomiale, care prezintă valorile majorate ale glicemiei, la care a fost aplicată ventilația mecanică invazivă prelungită, au risc sporit de dezvoltare a complicațiilor septice.

8. Pacienții cu PN afectați cu germeni patogeni multidrogrezistenți mai frecvent au suferit de afectare pulmonară bilaterală (confirmată prin examenul radiologic), au înregistrat un SCIP mai mare de 6 puncte și au necesitat internare prelungită în SATI cu corijarea dereglărilor respiratorii prin ventilație mecanică invazivă, care, într-un final, au condus spre o rată înaltă de deces la acești subiecți. Factorii ce prezic infectarea cu flora nosocomială multidrogrezistentă la bolnavii cu pneumoniile nosocomiale sunt internarea prelungită în SATI și aplicarea ventilației mecanice invazive în tratamentul pneumoniilor nosocomiale.

5. SINTEZA REZULTATELOR OBTINUTE

Studiul prezentat s-a axat pe analizarea particularităților etiologice, clinico-evolutive și de management ale pneumoniilor nosocomiale de nivelul instituției medicale republicane. Evaluarea aspectelor menționate a fost realizată prin studierea unui lot de pacienți din două instituții de nivel republican: IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga” și IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”.

Pneumoniile nosocomiale au devenit o problemă majoră a sistemului medical din toate țările ale lumii, în pofida realizărilor importante în domeniul îngrijirii pacientului și indiferent de nivelul socio-economic al statului. Incidența PN în SUA variază între 5-10 cazuri la 1000 spitalizări și crește de 6-20 ori la pacienții cu suport ventilator [1, 15]. În România în anul 2018 au fost raportate 20240 cazuri de IAAM, ce a constituit 0,55 cazuri la 100 spitalizări, din care 3727 (18,4%) au fost infecții nosocomiale respiratorii [3]. Conform datelor din Sistemul de supraveghere de tip sentinelă a IAAM (care a evaluat pacienții din secțiile de terpaie intensivă din 10 spitale ale țării) cele mai frecvent diagnosticate și comunicate infecții nosocomiale printre pacienții cu IAAM au fost pneumoniile (circa 52% cazuri). Conform autorilor, anume datele Sistemului sentinelă reflectă situația reală privind incidența acestor infecții în spitalele din România. Conform datelor statistice incidența pneumoniilor nosocomiale (estimată în baza datelor din 947 spitale din 30 țări din Uniunea Europeană/Aria Economică Europeană) variază între 0,6% (95% CI: 0,2-1,4) și 3,7% (95% CI: 1,0-12,3) [304]. Iar Raportul prezentat de Centrul European de Prevenire și Control al Bolilor, care a cuprins datele din 1247 secții de terapie intensivă din 15 țări ale UE, a constatat o incidență de 6,1% cazuri de PN [305]. În Republica Moldova nu există date statistice privind incidența reală a pneumoniilor nosocomiale. Conform Raportului Național despre Supravegherea de Stat a Sănătății Publice [17] în anul 2017 din 1156 cazuri de IAAM - infecții asociate asistenței medicale (ce constituie circa 2 cazuri la 1000 spitalizări) pneumoniile asociate ventilației mecanice au constituit 16,7% (193 cazuri/pe țară!). Astfel, putem observa o subraportare/neraportare a cazurilor de pneumonie nosocomială în Republica Moldova. Explicații pot fi mai multe: numărul insuficient de medici epidemiologi, nerecunoașterea/nediagnosticarea infecțiilor nosocomiale sau lipsa laboratoarelor bacteriologice dotate. Totodată, una dintre cele mai frecvente cauze o constituie frica de o eventuală blamare a medicului care a diagnosticat o infecție nosocomială sau a instituției medicale în care a fost depistată o PN, cu riscul sancțiunilor de diferit nivel. Astfel este menținut mitul „vinovăției” doctorului, pacientul căruia a dezvoltat o IAAM, iar lucrătorii medicali în continuare preferă să „uite” să raporteze cazurile de infecție nosocomială.

Ventilația mecanică invazivă este factorul, care contribuie considerabil la dezvoltarea pneumoniilor nosocomiale [1, 14, 25, 35, 36]. Conform datelor prezentate de Cook et al. 90% dintre episoade de PN apar în timpul ventilației mecanice [306], iar rezultatele studiilor efectuate de Fagon et al. și Rello et al. demonstrează că până la 30% pacienți cu suport ventilator invaziv dezvoltă PAV [24, 25]. Riscul dezvoltării acestor pneumonii depinde de durata ventilației mecanice, astfel că în primele 5 zile de VMI acesta constituie 3%, pe când după a 10-a zi riscul se reduce la 1% [16, 35, 306]. În studiul nostru au fost analizate 7 cazuri de pneumonie asociată ventilației mecanice invazive, care au reprezentat 20,6% din numărul pacienților, care au necesitat VMI (7/34). Numărul mai mic de cazuri PAV în cohorta noastră poate fi explicat prin faptul că studiul dat a vizat mai mult secțiunile de profil general și mai puțin secțiunile de anestezie și terapie intensivă, în care este raportată majoritatea cazurilor de acest tip de pneumonie nosocomială.

În cohorta noastră 50% (55/110) pacienți au avut vârsta peste 56 ani, iar 28 pacienți (25,5%) au depășit 65 ani. Acest fapt explică numărul considerabil de pacienți cu comorbidități – 85,5% (94/110), printre care diabetul zaharat (27,3%), patologii cardiovasculare (65,5%) și BPOC și/sau ciroza hepatică (câte 18,2% fiecare). Datele literaturii confirmă că vârsta înaintată alături de patologii cronice preexistente (HTA, ICC, BPOC, etc.) sunt factori de risc implicați în dezvoltarea PN [13, 26, 98]. Pe de altă parte lotul nostru de studiu a inclus 52 subiecți cu pneumonii asociate îngrijirilor medicale specializate (47,3%), care pe lângă patologii concomitente au prezentat un risc mai mare de a contracta o infecție nosocomială respiratorie prin contactul prelungit cu sistemul medical (fie prin spitalizări anterioare prelungite, fie prin intervenții medicale cronice – hemodializă sau tratament antibacterian anterior).

Definirea tabloului etiologic în pneumoniile nosocomiale este punctul de plecare pentru inițierea unui tratament antibacterian, precum și pentru momentul potrivit pentru deescaladarea acestuia în cazul unui diagnostic de alternativă. Concomitent, prognosticul PN poate fi agravat în cazul unui tratament incorect sau întârziat. Dese ori, terapia acestor pneumonii este îndelungată și presupune utilizarea antibioticelor cu spectru larg de acțiune. Toate în comun sporesc considerabil riscul dezvoltării antibioticorezistenței bacteriene. Iată de ce examenul bacteriologic în diagnosticul infecțiilor nosocomiale respiratorii este crucial și are scopul de a reduce numărul preparatelor antibacteriene prescrise, precum și administrarea țintită a tratamentului. În lotul nostru de studiu examenul microbiologic a fost pozitiv la 68 subiecți (94,4% din 72 pacienți la care a fost realizată identificarea agentului patogen prin examenul bacteriologic). Specimenele de spută au fost obținute prin expectorații libere, aspirat traheal sau lavaj bronhoalveolar, ce nu contravine rezultatelor multiplelor studii, care relatează că la moment nici una din tehnicile de

prelevare a sputei nu a demonstrat o superioritate [181-183] și nu influențează acuratețea testului.

Este recunoscut faptul că PN adesea au o etiologie polimicrobiană și pot fi cauzate de un număr mare de agenți patogeni de natură bacteriană, virală sau fungică [1, 9, 26, 75, 307]. Rezultatele studiului nostru au demonstrat același lucru, astfel că în 58,8% cazuri în specițiile de spută au fost detectați ≥ 2 agenți patogeni bacterieni. Paleta etiologică bacteriană la pacienții din cohorta PN a fost variată, iar printre cei mai frecvenți germeni pot fi menționați: *Ps.aeruginosa* – 31,9%, *Acinetobacter spp.* – 22,2%, *K.pneumoniae* – 19,4%, *Enterobacter spp.* – 15,3%. Prezența largă a germenilor Gram negativi în tabloul etiologic al pneumoniilor nosocomiale este confirmată și de numeroase studii din Spania [14, 39, 232], SUA [25, 51, 59], Franța [28], Lituania [201], Asia [259, 308], Italia [11, 255] și România [3]. Notăm rata mică de *Staph.aureus*(8,3%) spre deosebire de seriile raportate. Considerăm că acest lucru ar putea fi explicat prin numărul relativ mic al pacienților incluși în studiu deopotrivă cu puțini subiecți, care au factori de risc cunoscuți pentru infecția cu *Staph.aureus*(diabet zaharat, traume cranio-cerebrale, tratament îndelungat cu corticosteroizi sistemici, etc). Pe lângă germenii menționați, dar într-un număr mai mic, au mai fost depistați *E.coli* (6,9%), *Str. pneumonia* și *Str. β -hemolyticus* (4,2% fiecare), ce la fel a reprezentat o deosebire față de datele din literatură [309]. De exemplu, în unul dintre studiile mai vechi realizat de Schleupner et al. pe un lot de 231 cazuri de PN la pacienții nonventilați, rata pneumoniilor cauzate de *Str. pneumoniae* (și/sau *H.influenzae*) a fost de 51% [310], pe când într-o serie de studii mai recente, care au evaluat pacienții cu PAV, pneumoniile cauzate de *Str. pneumonia* au fost raportate doar în 0,2-5% cazuri [311, 312].

Deși în studiul nostru în 29,5% cazuri germenilor bacterieni a fost asociată flora micotică (reprezentată în exclusivitate de *Candida spp.*), în nici un caz nu a fost confirmată candidoză invazivă și nici un caz de pneumonie nosocomială nu a avut o etiologie doar fungică. Sursele bibliografice suțin că cel mai frecvent infecțiile nosocomiale fungice sunt cauzate de *Candida* [313-315], și totuși PN cauzate de acest germen sunt rare [316, 317], iar numărul modest de forme invazive poate fi explicat prin administrarea profilactică sau empirică a medicației antimicotice, care ar compromite rezultatele investigațiilor bacteriologice [318]. Credem că prezența *Candida* în aproape 1/3 cazuri de PN din lotul nostru de studiu poate fi explicată prin fenomenul de colonizare a căilor respiratorii cu acest agent patogen și nu denotă etiologia fungică a acestor pneumonii. Această supoziție fiind expusă și în rezultatele cercetării Timsit et al., care nu a găsit nici o asociere dintre colonizarea fungică a căilor respiratorii cu dezvoltarea PN [68].

Spectrul agenților cauzali în PN este variat și depinde de mai mulți factori, precum momentul de debut, prezența comorbidităților, tratamentul antibacterian precedent, profilul secției în care a fost dobândită infecția respiratorie și/sau tehnicile de diagnostic bacteriologic al pneumoniei [319]. Mai multe surse menționează că PN cu debutul precoce (până la 4 zi de spitalizare) au o evoluție mai ușoară și un prognostic mai bun deoarece sunt cauzate de germenii cu sensibilitate păstrată la antibiotice (*H.influenzae*, *Str.pneumoniae*, MSSA, etc.) [1, 2, 69, 139, 309]. În continuare, Rich et al. menționează că peste 25% cazuri de pneumonii nosocomiale apar în secțiile de terapie intensivă [21], iar aspectele etiologice ale acestora diferă semnificativ față de infecțiile respiratorii nosocomiale dezvoltate în afară de SATI. Spre exemplu, Koneru et al., care au analizat 92 specimene din lavajul bronhoalveolar al pacienților cu PN din secțiile de terapie intensivă, a găsit că în 40% acestea au fost cauzate de *Acinetobacter spp.* și în 30% de *Kl.pneumoniae* (ambii germeni cu o rezistență multiplă la preparate antibacteriene) [320]. Totodată, într-o cohortă spaniolă de 119 pacienți cu PN non SATI, cel mai frecvent agent cauzal a fost *Str.pneumoniae*, urmat de MRSA, *Ps.aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *E.coli* și *Kl.pneumoniae* (în ordinea de descreștere) [139]. În același timp, rezultatele studiului Esperatti et al. demonstrează că PN la pacienții care au necesitat VMI mai des sunt cauzate de *Ps.aeruginosa* și enterobacterii Gram negative în comparație cu pacienții fără un suport ventilator [321]. Datele studiului nostru vin în susținerea rezultatelor citate anterior, astfel că în sputoculturile pacienților din SATI mai des a fost izolat *Ps.aeruginosa* ($p < 0,05$) și tot germele menționat alături de *Acinetobacter spp.* a marcat grupul pacienților, care au necesitat VMI ($p < 0,05$). La compararea loturilor PN cu debutul precoce versus debutul tardiv diferența semnificativă a fost înregistrată pentru *E.coli* și *Ps.aeruginosa*, cu predominarea acestora în grupul pneumoniilor dezvoltate după ziua a 5 de spitalizare. Explicația ipotetică a acestui fenomen ar fi modificarea florei orofaringiene odată cu staționarea prelungită a pacientului în instituție medicală sau la aplicarea VMI în favoarea florei bacteriene „nosocomiale” cu germenii multidrogrezistenți. Aparent, tabloul etiologic diferă nu doar de la o instituție la alta, dar și în cadrul aceleiași instituții în funcție de profilul secției [322]. Rezultatele microbiologice obținute de noi susțin această idee: în secțiile cu profil chirurgical PN mai frecvent au fost cauzate de *Ps.aeruginosa* față de secțiile nonchirurgicale, pe când *Str.viridans* a predominat în etiologia infecțiilor respiratorii nosocomiale din secțiile medicale nechirurgicale ($p < 0,05$ pentru ambii germeni).

Particularitățile etiologice determinate de prezența mai mare a aceleiași *Ps.aeruginosa* în lotul pacienților decedați de PN față de cei supraviețuitori ($p < 0,05$) din lotul nostru de studiu sunt susținute și de rezultatele cercetării Takano et al. [31]. Autorul afirmă că rata înaltă de deces

printre pacienții cu PN poate fi atribuită inclusiv prezenței germenilor MDR, precum *Ps.aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* și MRSA.

Un rol crucial în evoluția și prognosticul pneumoniilor nosocomiale îi revine antibioticorezistenței germenilor patogeni, care, conform datelor de Center of Disease Control and Infection (CDC) intră în topul celor 10 amenințări de sănătate publică. Diverse publicații au conchis despre cei mai importanți agenți bacterieni „nosocomiali”, recunoscuți prin rata extrem de înaltă de rezistență către majoritatea antibioticelor existente [1, 7-10, 238], reuniți sub acronimul **ESKAPE** (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Enterobacter spp.*). Și analiza tulpinelor bacteriene izolate de la pacienții din studiul nostru a pus în evidență rata înaltă a germenilor menționați - 68% (68 tulpini din 100 tulpini bacteriene cu antibioticorezistență), cea mai mare pondere revenind *Ps.aeruginosa* (23%), iar cea mai mică *Staph.aureus*(5%). Precizăm că în paleta etiologică a pneumoniilor nosocomiale din cohorta noastră lipsește *Enterococcus faecium*, care, la fel nu se regăsește în mai multe serii de pacienți analizați din datele de literatură [139, 232, 321, 323, 324]. Ținem să menționăm că din cele 68 tulpini ai grupului ESKAPE cu antibioticorezistență 62 (91,2%) au manifestat multidrorezistență, dintre care: *Ps.aeruginosa* 37,1%, *Acinetobacter spp.* 22,6%, *Kl.pneumoniae* 21%, *Enterobacter spp.*14,5% și *Staph.aureus*4,8%. Cea mai mare rată de rezistență tulpinele anterior menționate au manifestat-o către reprezentanții grupului penicinelor protejate și primele trei generații de CS – până la 90%, urmată de levofloxacină și moxifloxacină – până la 60%, pe când cea mai mică rată de rezistență înregistrată a fost către vancomicină (până la 20%). O problemă globală emergentă reprezintă rezistența bacteriană în creștere la antibioticele din grupul carbapenemelor [246-249]. Tulpinele carbapenem-rezistente de *Ps.aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Kl.pneumoniae* și *Enterobacter spp.* sunt o adevărată provocare și cea mai frecventă cauză de eșec terapeutic al pneumoniilor nosocomiale menționată de mai mulți experți [7, 201, 241, 325-327]. Rata rezistenței la imipenem și meropenem în studiul nostru a variat în funcție de germele patogen, astfel că cea mai mare rată a înregistrat-o tulpinele *Ps.aeruginosa* (34,8% și 47,8% respectiv), iar cea mai mică - *Kl.pneumoniae* (14,3% și 21,4% respectiv).

Diferențele etiologice menționate anterior sunt reflectate și în spectrul de antibioticorezistență bacteriană depistată la pacienții cohorței PN din studiul nostru. De exemplu, tulpinele bacteriene izolate de la pacienții din secțiile de terapie intensivă, secțiile chirurgicale sau de la subiecții care au necesitat VMI, au trasat trendul comun de rezistență înaltă către reprezentanții penicinelor protejate, cefalosporinelor, fluoroquinolonelor, inclusiv celor respiratorii, și la vancomicină ($p < 0,05$). Înțelegerea acestor particularități vine concomitent cu

precizarea că preparatele antibacteriene menționate sunt „tradițional” administrate pe o scară largă în secțiile respective, atât cu scop terapeutic, cât și profilactic preoperator, ideea susținută de mai mulți autori [14, 255, 324, 328].

Ținând cont de numeroasele publicații dedicate subiectului *Staph.aureus* meticilino-rezistent (**MRSA – Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus***) [3, 8, 55, 57, 58], ne-am așteptat oarecum la o incidență mare a acestui germen printre cazurile de PN studiate de noi. Astfel, din 107 tulpini bacteriene obținute doar 6 au fost *Staph.aureus*, din care 2 au fost MRSA (33,3%). Credem că acest fapt este datorat numărului mic de pacienți incluși în studiul nostru, precum și puținor cazuri de PAV, care conform surselor bibliografice sunt cel mai frecvent cauzate de MRSA [35, 105, 306]. Rezultatele cercetării prezentate diferă semnificativ de datele expuse de Rich et al. [21] și Fridkin et al. [53], care menționează că până la 50% dintre tulpinile *Staph.aureus* izolate de la pacienții cu PN sunt meticilin-rezistente. Cu regret menționăm că la moment nu există date statistice despre rata tulpinelor MRSA în infecțiile nosocomiale respiratorii din țara noastră.

Indiscutabil flora MDR își lasă amprenta pe tabloul evolutiv al pneumoniilor nosocomiale [329]. Spre exemplu, la compararea loturilor pacienților supraviețuitori cu cei decedați am găsit o prezență mai mare a germenilor multidrogrezistenți printre subiecții cu evoluție nefastă a bolii ($p < 0,05$). Același lucru a fost valabil și pentru pacienții care au necesitat VMI, dar și cei, la care au survenit complicațiile septice ($p < 0,001$). Totodată, printr-o analiză de regresie logistică multiplă, am demonstrat că prezența florei MDR este un predictor independent doar în cazul prezicerii necesității aplicării VMI. Reeșind din cele menționate, dar și din necesitatea de a reduce consumul nerațional a antibioticelor de spectru larg în cazul suspiciunii de MDR, mai mulți autori au propus scoruri de prezicere pentru astfel de infecții [1, 255, 258, 259, 263, 265-267].

Printre primele menționate în literatură a fost scorul IDSA/ATS HCAP propus în 2005 pentru a distinge pacienții cu PAÎM cu infecții multidrogrezistente [1]. Acest model de prezicere evaluează următoarele criterii: internare în staționar în ultimele 90 zile, pacientul din centru de îngrijire medicală, sondă nasogastrală, tratamentul cu preparate antibacteriene în ultimele 90 zile, stare de imunosupresie, îngrijirea plăgii la domiciliu, tratamentul prin chimioterapie și nu include nici un criteriu clinic. Scorul a stârnit o avalanșă de publicații atât pro, cât și contra sa, iar în anul 2014 Chalmers et al. a efectuat o meta-analiză a 24 de studii care au evaluat acuratețea acestui instrument prognostic și a concluzionat o specificitate de 71,2% și o sensibilitate de 53,7% a testului [330]. În studiul nostru scorul IDSA/ATS HCAP a demonstrat o putere de discriminare slabă cu AUC – 0,65 cu cele mai bune valori ale sensibilității și specificității revenind clasei cu

risc scăzut de infectare cu germeni MDR (> 0 puncte; sensibilitatea 83,64%; specificitatea 40%). Rezultate similare au fost obținute și de Shorr et al. [256], care afirmă că scorul menționat omite practic 1/3 de cazuri MDR. Cercetătorul susține că criteriul de imunosupresie nu pare a fi util în prezicerea infecției cu MRSA sau *Ps.aeruginosa*, deoarece această noțiune este una vastă și riscurile de achiziționare a unui germen rezistent sunt diferite și incomparabile în cazul unui pacient cu HIV/SIDA versus pacient cu tratament imunosupresiv. În concluzie autorul propune un scor personal de prezicere care intrunește doar patru variabile (internare în staționar în ultimele 90 zile, pacient din centru de îngrijire medicală, hemodializă cronică, internare în SATI și/sai VMI). La evaluarea scorului SHORR în cohorta noastră am obținut o sensibilitate de 81,8%, specificitate de 60% și o valoarea predictiv negativă de 96,7%.

Deși, tradițional, locul de contractare a infecției cu potențialii germeni MDR era considerat mediul spitalicesc, concomitent cu „ieșirea” mai multor servicii și tehnologii medicale dincolo de hotarele unei instituții specializate au apărut și infecțiile respiratorii extraspitalicești cauzate de bacteriile polirezistente. În acest context un grup de autori italieni Aliberti et al. [263] au identificat următorii factori de risc pentru infectarea MDR la pacienții cu PC de evoluție moderată sau severă: internarea în staționar în ultimele 90 zile, pacientul din centru de îngrijire medicală, IRC, și/sau una din următoarele condiții: stare de imunosupresie, BCV, BPOC, tratamentul cu preparate antibacteriene în ultimele 90 zile. Un scor de peste 3 puncte este înalt sugestiv pentru MDR, iar aria de sub curbă a acestui instrument prognostic a constituit 0,79 (95% CI 0,71-0,87). La compararea scorurilor SHORR și ALIBERTI în lotul nostru de studiu nu am găsit careva diferențe statistice semnificative în acuratețea de prezicere a acestora.

O altă serie de publicații cu același generic vine din Korea [264], Japonia [259] și China [265]. Park et al. au propus un scor compus din 7 variabile, trei din care au fost independente asociate cu germenii MDR: internarea în staționar în ultimele 90 zile (OR: 2,51; $p = 0,003$), tratamentul cu preparate antibacteriene în ultimele 90 zile (OR: 2,35; $p = 0,039$) și alimentația prin sondă nasogastrală (OR: 15,28; $p < 0,001$) [264]. Scorul PARK în aceeași lucrare a fost evaluat pe un lot de 122 pacienți cu pneumonii cu germenii multidrogrezistenți și comparat cu scorul IDSA/ATS HCAP. A fost demonstrat că sensibilitatea și specificitatea criteriilor IDSA/ATS a fost 66,4% și 60,4% respectiv, iar pentru criteriile propuse de autorii coreeni – 68% și 67,3% respectiv, totodată acuratețea diagnostică a ultimului scor menționat a fost mai bună comparativ cu sistemul de criterii propus în 2005 ($AUC_{PARK} - 0,711$ versus $AUC_{IDSA/ATS} - 0,634$, $p < 0,001$). Rezultatele prognostice a scorului din Korea în studiul nostru au fost mult mai modeste față de rezultatele din lucrarea originală, astfel că aria de sub curbă înregistrată a fost de 0,59. În aceeași ordine de idei au fost și rezultatele studiului din China, în care au fost evaluați pacienții vârstnici

cu pneumonii comunitare severe [265]. Ma et al. au elaborat un scor din 4 criterii, din care punctajul maximal a fost atribuit pacientului în caz de bronșiectazii prezente (14 puncte), iar cel mai mic număr de puncte (0,5) reveneau subiectului care întrunea una dintre următoarele: stare de imunosupresie, tratamentul cu preparate antibacteriene în ultimele 90 zile sau hemodializă cronică. În cohorta de validare de 96 pacienți scorul MA a avut o acuratețe mai mare de prognoșticare a infecției MDR față de scorul IDSA/ATS HCAP (AUC 0,78 și 0,67 respectiv). În lotul nostru de pacienți cu pneumonii nosocomiale scorul originar din China a avut o valoare mică de prezicere (AUC – 0,62; 95% CI 0,49-0,74) și nu a demonstrat o superioritate în comparație cu alte scoruri discutate anterior. Instrumentul de prezicere propus de Prina et al. este deosebit prin încercarea de a prognoștica infecția cu trei din cele șase germeni ai grupului ESKAPE: *Ps.aeruginosa*, *Enterobacter spp.* și MRSA [266]. Autorii au conchis ca germenii menționați au fost independent asociați decesului în cohorta studiată (OR: 2,51; 95% CI 1,2-5,25; p = 0,015), iar valoarea predictivă a scorului compus a fost 0,759 (95% CI 0,713-0,806; p < 0,001). În analiza efectuată de noi rezultatele prezentate la aplicarea scorului PRINA a fost mai slabe (AUC - 0,63), explicația posibilă fiind evaluarea scorului dat pentru toți germenii MDR izolați și nu doar pentru cei trei specificați în lucrarea originală.

Un loc aparte îl are scorul prognostic propus de Shindo et al. în anul 2013, care ia origini din analiza comparativă a 887 pacienți cu PCS și 526 subiecți cu PAÎM [259]. Rezultatele studiului au demonstrat că factorii de risc independent asociați infecției MDR au fost practic identice pentru ambele cohorte studiate. Aceștea au inclus: internare în staționar în ultimele 90 zile (OR: 2,06; 95% CI 1,23-3,43), stare de imunosupresie (OR: 2,31; 95% CI 1,05-5,11), tratamentul cu preparate antibacteriene în ultimele 90 zile (OR: 2,45; 95% CI 1,51-3,98), administrarea preparatelor antiacide sau H₂ blocatori (OR: 2,22; 95% CI 1,39-3,57), alimentație prin sondă nasogastrală (OR: 2,43; 95% CI 1,18-5,00) și pacientul din centru de îngrijire medicală (OR: 2,45; 95% CI 1,40-4,30). Valoarea de prezicere a scorului propus a fost de 0,79 (95% CI 0,74-0,84). Și în studiul efectuat de noi acuratețea acestui test prognostic a fost aproape similară cu cea prezentată în lucrarea autorilor din Japonia (AUC – 0,75). Ținem să menționăm că la evaluarea în cohorta PN scorul SHINDO a prezentat cea mai bună valoare predictivă, care, totuși, nu a putut demonstra o superioritate statistică față de celelalte instrumente prognostice analizate, similar cu datele din literatură [255]. Puterea de prezicere a scorurilor menționate anterior evaluate în lotul nostru de studiu a fost evident mai mică în comparația cu studiile originale. Acest fapt poate fi explicat prin câteva precizări importante: loturile diferite de validare a testelor, care în marea majoritatea au inclus pacienții cu pneumoniile comunitare; cohortele inițiale au fost neuniforme ca și număr de subiecți incluși, ca și vârstă medie, ca și

tablou etiologic sau evoluție clinică. Deși majoritatea scorurilor de prezicere a infecției cu germeni multidrogrezistenți analizați au inclus practic aceleași criterii de evaluare (internare în staționar în ultimele 90 zile, pacientul din centru de îngrijire medicală, hemodializă cronică, alimentație prin sondă nasogastrală, tratamentul cu preparate antibacteriene în ultimele 90 zile, stare de imunosupresie), doar scorul SHINDO a demonstrat o acuratețe bună de prezicere în lucrarea prezentată, explicația probabilă fiind similitudinea lotului de derivare a acestuia (pacienții cu pneumonii asociate îngrijirilor medicale specializate) cu lotul analizat de noi.

Considerând tabloul etiologic divers și prezența largă a agenților patogeni multidrogrezistenți, s-ar putea presupune că paleta manifestărilor clinice și paraclinice în pneumoniile nosocomiale ar trebui să difere semnificativ de pneumoniile comunitare. Totuși, aspectele menționate în PN sunt foarte nespecifice și nu există semne sau simptome patognomonice, care ar permite un diagnostic cert [129, 133], boala debutând cu un sindrom febril și tuse cu spută purulentă instalată recent [32, 137, 237]. Studiul nostru a demonstrat același lucru, astfel că 98% pacienți au acuzat febră, 90% tuse și 70% expectorații purulente.

Diferit de datele din literatură, peste 99% pacienți din lotul nostru de studiu au manifestat dispnee de diferit grad, care ar putea fi explicată de confundarea acesteia de către pacient cu astenie sau preexistența comorbidităților pulmonare sau cardiovasculare în peste 65% cazuri analizate. Nu am găsit nici un caz de PN cu prezentare asimptomatică, de altfel, descrisă în literatura de specialitate ca și excepție [1], dar și sindromul clasic de consolidare pulmonară (suflu tubar patologic) a fost observat doar în 13% cazuri. Similar datelor din alte serii analizate [137, 138] ralurile crepitante au fost prezente la 103 subiecți cercetați (93,6%).

Sindromul infecțios inflamator nespecific tradus printr-o leucocitoză cu devierea formulei leucocitare spre stânga în aproape 40% cazuri, VSH majorat peste 40 mm/oră în 52% sau leucopenie în doar 8% au marcat modificările hemoleucogramei la pacienții cohorței PN. Printre parametrii biochimici modificați menționăm hipoalbuminemia în 63%, valorile majorate ale glicemiei în 1/3 cazuri, dar și transaminazele, creatinina și ureea majorate de 2-3 ori în până la 16% cazuri. Modificările descrise la fel sunt nespecifice și mai mult reflectă gradul de severitate a patologieilor preexistente [26, 209, 210]. În pofida faptului că determinarea biomarkerilor proinflamatori (procalcitonina, proteina C-reactivă, etc.) are un rol promițător în evaluarea severității și ghidarea tratamentului antibacterian în PN [7, 140-142] noi nu am putut evalua acești parametri deoarece determinarea lor a fost posibilă într-un număr redus de cazuri.

La fel ca și cele menționate mai sus, modificările radiologice în pneumoniile nosocomiale nu sunt specifice și includ de cele mai multe ori semnele de consolidare pulmonară și afectare pleurală [131]. În studiul efectuat de Wunderink et al. pe un lot de 69 pacienți cu PAV, în 80%

cazuri manifestarea radiologică a acestora a fost dată de opacități alveolare, 56% - bronhogramă aerică și 30% - semnul siluetei [160]. Mai multe studii menționează distribuția bilaterală a opacităților în până la 70% cazuri cu implicarea mai multor lobi (70%) și prezența revărsatului pleural în 45% cazuri [31, 32, 136, 138, 147]. Rezultate similare au fost obținute și după analizarea radiografiilor pacienților cu PN din lotul nostru, astfel că în peste 50% cazuri am constatat infiltrații pulmonare cu afectare multilobară, bilaterală, iar peste 65% pacienți procesul infecțios pulmonar a fost complicat cu un revărsat lichidian pleural.

Severitatea pneumoniilor nosocomiale este reflectată de numeroasele complicații survenite și de rată înaltă de deces înregistrată printre acești pacienți [1, 2, 14]. Pe lângă pleureziile deja menționate, 30% din pacienți analizați de noi au necesitat suport invaziv ventilator, 23% au dezvoltat complicații septice, 28% - MODS, 20% - comă, iar toate într-un final au condus către decesul a 40 pacienți din 110 analizați (36,4%). Rata mortalității din studiul nostru corelează cu datele altor autori, care în funcție de lotul analizat, raportează deces în 30-50% cazuri (rata mai mare fiind înregistrată printre pacienții cu PAV) [15, 16, 19, 25, 84].

Evident, în mai multe studii dedicate problemei infecțiilor nosocomiale s-a încercat evidențierea și analizarea unor predictorii ai evoluției nefaste în PN. Analizând un lot de 269 cazuri de pneumonii cauzate de germenii Gram negativi, autorii au concluzionat că vârsta înaintată a pacientului (> 70 ani) (OR 3,05; 95% CI: 1,29–7,22; $p=0,01$), internarea în SATI (OR 5,92; 95% CI: 1,58–22,10; $p=0,01$), limfopenia (OR 2,50; 95% CI: 1,09–5,72; $p=0,03$), infecția prin germenii Gram negativi multidrogrezistenți (OR 6,02; 95% CI: 1,89–19,16; $p < 0,001$) și nivelul majorat al ureei în sânge (OR 1,08; 95% CI: 1,01–1,14; $p=0,02$) [200]. Totodată Bhadade et al. au conchis că necesitatea în ventilație mecanică invazivă, staționarea prelungită în SATI, scorul înalt APACHE II la internare și infectarea cu *A.baumannii* multidrogrezistent sunt factorii independenți de risc pentru sfârșitul letal în PN [203]. Predictorii evoluției fatale găsiți de noi au fost oarecum similari celor menționați anterior, printre care: vârsta peste 65 ani, confuzie/obnubilare, durata VMI peste 48 ore, creatinina majorată, scorul SCIP peste 6 puncte și afectare pulmonară bilaterală. Cel mai mare impact are aplicarea suportului ventilator invaziv care sporește riscul de deces de circa 15 ori (OR 15,4; 95% CI 3,4-69,2). Un studiu larg efectuat de Micek et al. pe o cohortă de 742 pacienți cu PN din 12 spitale din SUA și Europa printre factorii de risc pentru deces menționează și prezența tulpinelor MDR de *Ps.aeruginosa* [204]. În acest context rezultatele analizei efectuate de noi au o interpretare duală: la compararea ratei tulpinelor MDR în cohortele supraviețuitori versus decedați nu am găsit nici o diferență statistic semnificativă pentru variabila analizată. Totodată, ajustând ratele acestor tulpini doar la numărul pacienților cu culturi bacteriene pozitive, obținem numărul semnificativ mai mare al tulpinelor

MDR la pacienții decedați ($p < 0,05$). Reeșind din ambiguitatea rezultatelor variabila „flora MDR” nu a intrat în modelul final de regresie logistică multiplă pentru evaluarea predictorilor evoluției fatale a PN.

O situație diametral opusă am observat în cazul evaluării predictorilor aplicării VMI la pacienții cu pneumoniile nosocomiale, unde prezența florei MDR a fost un factor independent pentru suport ventilator invaziv (OR 16,3; 95% CI 2,9-89,8), alături de debutul acut al bolii și afectare pulmonară bilaterală. Menționăm că din analiza dată au fost excluși toți pacienții cu PAV, la care flora MDR este o consecință a ventilației mecanice invazive și nu o cauză a acesteia.

Pandemia globală cauzată de SARS-CoV-2 este în plină desfășurare, mai multe țări raportând un al patrulea val de infecție. Către luna octombrie 2021 OMS raportează peste 243 mln cazuri de infecție confirmată, dintre care 4,9 mln soldate cu deces [268]. 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 IBS [273]. Conform datelor raportate din seriile de pacienți COVID-19 din Wuhan, China [269, 270], infecția bacteriană secundară (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%. Cercetătorii francezi raportează că 28% (26/92) pacienți cu COVID-19 din secțiile ATI dezvoltă IBS [271], iar prin cei mai frecvenți agenți bacterieni se numără MSSA, *H.influenzae*, *Str.pneumoniae* și Enterobacteriaceae. O incidență mai mică (9%) de IBS a fost raportată în unul din studiile din SUA, în care au fost analizați 289 pacienți cu COVID-19 [272]. Riscul de deces printre pacienții COVID-19 și co-infecție bacteriană secundară a fost de 3 ori mai mare față de pacienții fără IBS.

De fapt, asocierea unei infecții bacteriene secundare nu este caracteristică doar pneumoniilor virale COVID-19. De exemplu, în pandemia gripală din anul 1918-1919 cei mai frecvenți agenți patogeni izolați de la pacienții cu pneumonii au fost *Hemophilus influenzae*, *Str.pneumoniae*, *Str.pyogenes* și/sau *Staph.aureus* [274]. În pandemia cu virusul gripal A(H1N1) din 2009, într-un lot de 683 pacienți cu pneumonii virale A(H1N1) severe, Rice et al. [275], au confirmat IBS în 30,3% (207/683) cazuri, dintre care 154 prin sputoculturi pozitive. Cei mai frecvenți agenți patogeni izolați în lotul american au fost *Staph.aureus* (n=57) și *Str.pneumoniae* (n=19). Autorii au concluzionat că starea de imunosupresie (OR 1,57; 95% CI 1,20–2,06; $p=0,0009$) și prezența *Staph.aureus* (OR 2,82; 95% CI: 1,76–4,51; $p<0.0001$) sunt factori de risc independenți asociați riscului de deces în cohorta menționată. Germenii din orofaringe, în condiții obișnuite inofensive pentru gazdă, se transformă într-o sursă importantă de infecției în momentul asocierii unei afecțiuni respiratorii virale. O co-infecție bacteriană poate fi cauzată de

un șir lung de agenții patogeni: *Legionella pn.*, *Str.pyogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Moraxella catarrhalis*, *Str.pneumoniae*, *H.influenzae*, *Staph.aureus*, *Ps.aeruginosa* și alți reprezentanți din grupele de *Streptococcus* și *Staphylococcus spp.* [276, 282], însă, cel mai des în pandemiile gripale au fost remarcate *Str.pneumoniae*, *H. influenza* și *Staph.aureus*.

Continuă șirul infecțiilor virale, care în evoluția sa pot fi complicate de o eventuală co/suprainfecție bacteriană, virusul respirator sincițial, virusul paragripal, metapneumovirusul uman [276] și, mai nou, virusul SARS-CoV-2 [277-281]. Situația însă pare a fi mai diferită în cazul pneumoniilor din pandemia actuală. Drept exemplu, este un studiu retrospectiv pe un lot mare de pacienți internați cu COVID-19 din Wuhan [277], în care ponderea pacienților cu IBS a constituit doar 6,8% (102/1495), iar 49% dintre care au decedat în staționar. În total au fost analizate 159 culturi bacteriene, iar 136 tulpini (85,5%) s-au dovedit a fi germenii Gram negativi în frunte cu *A.baumannii* (35,8%, 57/159), *Kl.pneumoniae* (30,8%, 49/159) și *S.maltophilia* (6,3%, 10/159). Autorii subliniază și o rată înaltă a sușelor carbapenem-rezistente: *A.baumannii* (91,2%) și *Kl.pneumoniae* (75,5%), deopotrivă cu 100% cazuri de metilino-rezistență a tulpinelor *Staph.aureus*. Rezultate asemănătoare au prezentat și autorii din Iran [278], care au detectat prezența *A.baumannii* în 90% cazuri analizate, celelalte 10% revenind tulpinelor *Staph.aureus* (2 culturi), dintre care una MRSA. Zhu et al. au raportat o rată foarte înaltă de co-infecție bacteriană în cohorta evaluată (91,8%), iar printre cei mai frecvenți agenți patogeni sunt menționați *Str.pneumoniae* (59,5%), *Kl.pneumoniae* (55,6%) și *H.influenzae* (40,1%). În studiul nostru IBS la pacienții cu SARS-CoV-2 cel mai frecvent au fost cauzate de tulpinile *Kl.pneumoniae* 40,5% (34/84), *E.faecium* 17,9% (15/84) și *A.baumannii* 11,9% (10/84). Iar comparând antibioticorezistența tulpinilor bacteriene izolate de la pacienții din lotul PN și lotul COVID-19, am constatat că în lotul COVID-19 panrezistența microbiană este 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: *Kl.pneumoniae* - 7, *Ps.aeruginosa* - 2 și *Acinetobacter spp.* - 1.

Evoluția gravă a pneumoniilor nosocomiale a impus precăutarea unor instrumente utile pentru prezicerea evenimentelor negative în cursul acestor pneumonii. Atât scorurile prognostice pentru estimarea necesității în ventilație mecanică, cât și cele pentru survenirea decesului au fost evaluate și validate doar în cazul pacienților cu pneumoniile comunitare, excepția fiind **Scorul Clinic de Infecție Pulmonară (SCIP)** propus de Pugin et al. în 1991 [300]. Spre exemplu, Al-Badawy et al. [208], care analizează aplicabilitatea scorurilor PSI, CURB-65, IDSA/ATS, SMART-COP, SMRT-CO și SOAR în apariția complicațiilor severe (moartea sau durata suportului ventilator invaziv, durata internării în SATI), raportează o acuratețe bună de

discriminare a riscului de deces în cazul scorurilor SMART-COP (AUC 0,82), SMRT-CO (AUC 0,801) și PSI (AUC 0,806), pe când cea mai bună abilitate de a prezice durata VMI au fost raportate pentru scorurile SMART-COP și IDSA/ATS. Scorul CURB-65 în studiul menționat a arătat o sensibilitate înaltă de 90%, dar o specificitate de doar 36,7% în capacitatea de a prognoștica sfârșitul letal la pacienții cu PN. Aplicând aceleași scoruri de prizicere în cohorta noastră de studiu, am constatat acuratețea bună de discriminare a necesității în VMI a scorurilor PSI, SCAP, SMART-COP și SMRT-CO și practic rezultate similare cu studiul menționat pentru abilitatea acestor instrumente de a prezice evoluția fatală a pneumoniei. Unica excepție în ambele cazuri constituind scorul IDSA/ATS care a demonstrat cea mai slabă putere prognostică (AUC 0,63 pentru VMI și 0,64 pentru deces). Aceleași performanțe nesatisfăcătoare ale scorului dat au fost raportate și într-o serie din Japonia, cu $AUC_{IDSA/ATS}$ a fost 0,659 (95% CI 0,612-0,707; $p = 0,03$) [209].

Introdusă în anul 2005, noțiunea de pneumonie nosocomială asociată îngrijirilor medicale specializate (PAÎM) [1] a stârnit un val de publicații în literatura de specialitate, care fie vin în susținerea conceptului de relevanță clinică a PAÎM [217, 218], fie îl critică [220], subiectul fiind disputat și actualmente [7, 8]. În lotul nostru de studiu rata PAÎM a constituit 47,3% (52/110), dintre care cea mai mare pondere i-a revenit pacienților care au necesitat internare în staționar în precedentele 90 de zile anterior episodului de pneumonie – 57,7%. Astfel, a fost oarecum prezisă o pondere mai mare a germenilor „nosocomiali” MDR printre acești pacienți [233]. Analizând tabloul etiologic și rata antibioticorezistenței în PAÎM față de PCS, dar și PN/PAV am constatat următoarele particularități: ponderea germenilor „nosocomiali” a fost frecventă, la 52,4% dintre pacienții cu PAÎM, semnificativ mai rar versus lotul PN/PAV 73,8% ($p < 0,01$), însă și mult mai des comparativ cu lotul PCS 18% ($p < 0,001$). Acest profil „nosocomial” a fost predominat de *Ps.aeruginosa*. Microflora „non-nosocomială” a fost izolată la circa ½ dintre pacienții cu PAÎM (47,6%), diferit față de pacienții cu PN/PAV (26,1%, $p < 0,05$) și de cei cu PCS (82%, $p < 0,001$). Analiza sensibilității germenilor la antibacterene a decelat prevalența rezistenței la penicilinele protejate și cefalosporinele de generația III ($p < 0,01$), meropenem și vancomicină la pacienții cu PAÎM în comparație cu PCS. Rezultate similare le regăsim în lucrările Shindo et al. [222, 259] și Park et al. [230]. Similitudinile etiologice cu alte tipuri de pneumonii nosocomiale explică o rată înaltă de deces printre pacienții cu PAÎM, care variază în diferite studii între 5% și 40% [136, 221, 225]. În studiul nostru rata de deces înregistrată de acești pacienți a fost de 15,4%, pe care o explicăm prin ponderea mai mare a adulților tineri în acest lot cu o vârstă medie de 44 - 52 ani, și, respectiv, numărul mai redus a comorbidităților severe preexistente. În aceeași ordine de idei oponentii conceptului PAÎM susțin, că rata înaltă de mortalitate la această categorie de PN mai

mult ar fi atribuită vârstei înaintate a pacienților și comorbidităților invalidizante și nu prezenței florei „nosocomiale” multidrogrezistente [136, 231, 232].

5.1 Limitele studiului

Numărul relativ mic al pacienților cu pneumonii nosocomiale incluși în studiul prezent ar putea influența unele rezultate obținute în prezenta lucrare, cum ar fi evoluția clinică și aspectele microbiologice ale acestor pneumonii. Trebuie de recunoscut că, și concluziile derivate la compararea diferitor tipuri ale pneumoniilor nosocomiale ar putea fi limitate de repartizarea neuniformă a acestora. Concluziile ce țin de aspectele bacteriologice ale lucrării sunt limitate de de imposibilitatea îndeplinirii stricte a cerințelor înaintate față de un studiu microbiologic cum ar fi colectarea probelor de spută anterior inițierii antibioticoterapiei și indisponibilitatea aceluiași tip de specimene colectate la același interval de timp la toți subiecții cercetării. La fel, spectrul germenilor cauzali izolați a fost restrâns de neefectuarea testelor de identificare a microorganismelor atipice și agenților virali.

Suplimentar acestor limitări trebuie recunoscut faptul că rezultatele cu privire la scorurile prognostice de evaluare a pneumoniilor nosocomiale, obținute în prezenta lucrare, ar putea fi influențate atât de de calcularea retrospectivă a acestora, cât și de lotul de studiu mai puțin numeros comparat cu cele utilizate în studiile originale de validare. Însă colectarea prospectivă, standardizată a datelor primare, și rata destul de mică a datelor lipsă, asigură obiectivitatea rezultatelor obținute. Concomitent ținem să menționăm că studiul prezent a avut drept scop analiza eficienței scorurilor prognostice menționate, și nu validarea acestora.

O altă limitare metodologică a studiului este legată de supravegherea radiografică a pneumoniilor nosocomiale la intervale de timp neproportionale, precum și disponibilitatea examenului prin HRCT într-un număr foarte mic de cazuri.

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-radioogic 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 prezicere (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. Ponderea 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 „antibiotical 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.
7. În vederea asigurării tratamentului antibacterian adecvat, includerea în Protocolul clinic național „Pneumonia nosocomială la adult” a scorului SHINDO pentru prognosticarea infecției multidrogrezistente.

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

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. TORRES, A., et al. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective. *Intensive Care Med*, 2009, 35, p. 9-29.
3. POPESCU, G.Ș., et.al. *Consumul de antibiotice, Rezistența microbiană și Infecții Asociate Asistenței Medicale în România - 2018* CARMIAAM-ROMÂNIA, 2018, p. 68.
4. ЧУЧАЛИН, А.Г., ГЕЛЬФАНД, Б.Р. Нозокомиальная пневмония у взрослых. Методические рекомендации. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер*, 2009, 11: p. 100-142.
5. PRISACARI, V. *Epidemiologia infecțiilor nosocomiale. Infecția căilor respiratorii inferioare*. Ghid de Supraveghere și Control în Infecțiile Nosocomiale, 2009, 2, p. 64-68.
6. 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.
7. 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.
8. 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).
9. 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.
10. RICE, L.B. Progress and challenges in implementing the research on ESKAPE pathogens. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2010, 31 Suppl 1, p. S7-10.
11. ALIBERTI, S., REYES, L.F., FAVERIO, P., TOMA, C. et al. Global initiative for meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia (GLIMP): an international, observational cohort study. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(12), p. 1364-1376.

12. WHO *Urgent health challenges for the next decade*. 2021, <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
13. 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.
14. TORRES, A., EWIG, S. Nosocomial pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *European Respiratory Monograph*, 2011, 53, p. 159.
15. CHASTRE, J., FAGON, J.Y. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165, p. 867-903.
16. TORRES, A., AZNAR, R., GATELL, J.M. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *AmRev Respir Dis*, 1990, 142, p. 523-528.
17. *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.
18. *О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году: Государственный доклад*. 2015, Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека: Москва, стр. 206.
19. ГЕЛЬФАНД, Б.Р., et al. *Нозокомиальная пневмония в хирургии*. Методические рекомендации, 2003, 1, стр. 19.
20. ЧУЧАЛИН, А.Г., et al. *Нозокомиальная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей*. Пульмонология, 2005, 3, стр.13-36.
21. RICHARDS, M.J., EDWARDS, J.R., CULVER, D.H. Nosocomial infections in medical ICUs in the United States: National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med*, 1999, 27, p. 887-892.
22. BOTNARU, V., RUSU, D., **TOMA, C.** *Pneumoniile nosocomiale*. Pneumoniile, 2010, p. 319-335.
23. COOK, D.J., WALTER, S.D., COOK, R.J. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med*, 1998, (129), p. 440.
24. FAGON, J.Y, et al. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med*, 1993, 94, p. 281-288.

25. RELLO, J., et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest*, 2002, 122, p. 2121.
26. SĂNDESC, D., *Noile ghiduri de management al pneumoniilor nosocomiale*. Actualități în anestezie, terapie intensivă și medicină de urgență, 2006, 3, p. 172-186.
27. 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.
28. TROUILLET, J.L., et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 157, p. 531-539.
29. RUSU, D., PISARENCO, S., BROCOVSCHII, V., TOMA, C., et al. 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.
30. TEJADA, A.A., et al. Risk factors for nosocomial pneumonia in critically ill trauma patients. *Crit Care Med*, 2001, 29, p. 304-309.
31. TAKANO, Y., et al. Prognostic factors of nosocomial pneumonia in general wards: a prospective multivariate analysis in Japan. *Respir Med*, 2002, 96, p. 18-23.
32. VENDITTI, M., et al. Outcomes of patients hospitalized with community-acquired, health care-associated, and hospital-acquired pneumonia. *Ann Intern Med*, 2009, 150, p. 19-30.
33. TOMA, C. Rolul factorilor de risc în evoluția pneumoniilor nosocomiale. *Buletinul al Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2016, 1(50), p. 101-104.
34. MASTERTON, R. G., et al. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: Report of the Working Party on Hospital-Acquired Pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *JAC*, 2008, 62, p. 5-34.
35. TORRES, A., et al. Ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*, 2001, 17, p. 1034-1045.
36. MOREHEAD, R.S., PINTO, S.J. Ventilator-Associated Pneumonia. *Arch Intern Med*, 2000, 160, p. 1926-1936.
37. RELLO, J., et al. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest*, 1993, 104, p. 1230-1235.

38. HEYLAND, D.K., et al. Canadian Critical Trials Group. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 159, p. 1249-1256.
39. VILLAFUERTE, D., ALIBERTI, S., SONI, N.J., **TOMA, C.**, et al. Prevalence and risk factors for Enterobacteriaceae in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Respirology*, 2020, 25(5), p. 543-551.
40. BOTNARU, V., **TOMA, C.**, RUSU, D., MUNTEANU, O., et al. Profilul microbiologic și antibioticorezistența în pneumoniile nosocomiale la nivelul instituției medicale republicane. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, 2011, nr. 2(2), pp. 83-84, ISSN 1729-8687.
41. **TOMA, C.** Etiologia pneumoniilor nosocomiale – un trend comun sau... *În Lucrările Congresului Societății Române de Pneumologie CD, Sibiu, (publicație electronică)*, 2014.
42. BOTNARU, V., **TOMA, C.**, RUSU, D., MUNTEANU, O., et al. Profilul microbiologic și antibioretistența în pneumoniile nosocomiale la nivelul instituției medicale republicane. *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.
43. SAFDAR, N., CRNICH, C.J. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. *Respiratory Care*, 2005, 50, p. 725-739.
44. RELLO, J., et al. Incidence, etiology and outcomes of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Chest*, 1991, 100, p. 439-444.
45. RELLO, J., et al. Recurrent Pseudomonas aeruginosae pneumonia in ventilated patients: relapse or reinfection? *Am J Crit Care Med*, 1998, 157, p. 912-916.
46. CHEOL-IN, K., et al. Pseudomonas aeruginosa Bacteremia: Risk Factors for Mortality and Influence of Delayed Receipt of Effective Antimicrobial Therapy on Clinical Outcome. *Clinical Infectious Diseases*, 2003, 37, p. 745–751.
47. RESTREPO, M.I., BABU, B., REYES, L.F., **TOMA, C.**, et al. Burden and risk factors for Pseudomonas aeruginosa community-acquired pneumonia: a multinational point prevalence study of hospitalised patients. *Eur Respir J*, 2018, 52(2).
48. URBAN, C. Considerations in control and transmission of nosocomial infections due to multi-drug resistant Acinetobacter baumannii. *Clin. Infect. Dis.*, 2003, 36, p. 1268–1274.

49. FALAGAS, M.E. Risk factors for the isolation of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: A systematic review of the literature. *J. Hosp. Infect.*, 2006, 64, p. 7-15.
50. GALES, A.C., et al. Emerging importance of multidrug-resistant *Acinetobacter* species and *Stenotrophomonas maltophilia* as pathogens in seriously ill patients: geographic patterns, epidemiological features, and trends in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-1999). *Clin Infect Dis*, 2001, 32, p. S104-S113.
51. RELLO, J. Pneumonia in the intensive care unit. *Crit Care Med*, 2003, 31, p. 2544–2551.
52. JEVONS, M.P. Celbenin-resistant Staphylococci. *Br Med J*, 1961, 1, p. 124-125.
53. FRIDKIN, S.K. Increasing prevalence of antimicrobial resistance in intensive care units. *Crit Care Med*, 2001, 29, p. 64-68.
54. TOMA, F., et al. Frecvența implicării etiologice și farmacorezistența germenilor izolați de la pacienți diagnosticați cu pneumonie acută. *Revista Română de Medicină de Laborator*, 2006, 2(1), p. 42-47.
55. CHAMBERS, H.F. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis*, 2001,7, p. 178-182.
56. ADEM, P.V., et al. *Staphylococcus aureus* sepsis and the Waterhouse-Friderichsen syndrome in children. *N Engl J Med*, 2005, p. 1245-1251.
57. GILLET, Y., et al. Association between *Staphylococcus aureus* stains carrying gene for Panton-Valentine leucocidin and highly lethal necrotizing pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet*, 2002, 359, p. 753-759.
58. RELLO, J., et al. Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*: comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, 150, p. 1545-1549.
59. KOLLEF, M.H., et al. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest*, 2006, 129, p. 1210-1218.
60. KOLLEF, M.H., et al. Silver-coated endotracheal tubes and incidence of ventilator-associated pneumonia. The NASCENT randomized trial. *JAMA*, 2008, 300, p. 805-813.
61. HUECK, C.J. Type III protein secretion systems in bacterial pathogens of animals and plants. *Microbial Mol Biol Rev*, 1998, 62, p. 379-433.
62. BLANQUER, J., et al. SEPAR Guidelines for Nosocomial Pneumonia. *Arch Bronconeumol*, 2011, 47 (10), p. 510-520.

63. CAMPBELL, D., et al. Hospital-acquired pneumonia in adults. Diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy and preventative strategies. A Consensus Statement, American Thoracic Society. *Am J Crit Care Med*, 1996, 153, p. 1711-1725.
64. PEDRO-BOTET, M.L., et al. Nosocomial and community-acquired Legionella pneumonia: clinical comparative analysis. *Eur Respir J*, 1995, 8(11), p. 1929-1933.
65. STOUT, J., et al. Potable water supply as the hospital reservoir for Pittsburgh pneumonia agent. *Lancet*, 1982, 1, p. 471-472.
66. EL-EBIARY, M., et al. Prognostic factors of severe Legionella pneumonia requiring admission to ICU. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997, 156, p. 1467-1472.
67. LOO, V.G., et al. Control of construction-associated nosocomial aspergillosis in an antiquated hematology unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1996, 17, p. 360-364.
68. TIMSIT, J.F., et al. Impact of bronchial colonization with *Candida* spp. on the risk of bacterial ventilator-associated pneumonia in the ICU: the FUNGIBACT prospective cohort study. *Intensive Care Med*, 2019, 45(6), p. 834-843.
69. SOPENA, N., SABRIA, M. Neunos 2000 Study Group. Multicenter study of hospital-acquired pneumonia in non-ICU patients. *Chest*, 2005, 127, p. 213-219.
70. MCEACHERN, R., CAMPBELL, G.D. Hospital-acquired pneumonia: epidemiology, etiology and treatment. *Infect Dis Clin North Am*, 1998, 12, p. 761-779.
71. DENNING, D.W. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*, 1998, 26, p. 781-805.
72. GARCES JARQUE, J.M., et al. Lung aspergillosis. Role of the corticoids as associated risk factor in the patients with chronic bronchitis. *Rev Clin Esp*, 2003, 203, p. 472-774.
73. VALLES, J., et al. A 7-year study of severe hospital-acquired pneumonia requiring ICU admission. *Intensive Care Med*, 2003, 29, p. 1981-1988.
74. DELISLE, M.S., et al. The clinical significance of *Candida* colonization of respiratory tract secretions in critically ill patients. *J Crit Care*, 2008, 23, p. 11-17.
75. CHOI, S.H., et al. Viral infection in patients with severe pneumonia requiring intensive care unit admission. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186, p. 325-332.
76. LUYT, C.E., BRE´CHOT, N. What role do viruses play in nosocomial pneumonia? *Curr Opin Infect Dis*, 2014, 27(2), p. 194-199.
77. WILDE, J.A., et al. Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomized trial. *JAMA*, 1999, 281, p. 908-913.
78. BAHRANI-MOUGEOT, F.K., et al. Molecular analysis of oral and respiratory bacterial species associated with ventilator-associated pneumonia. *J Clin Microbiol*, 2007, 45(5), p. 1588-93.

79. MIKULSKA, M., et al. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *J Infect*, 2014, 68(4), p. 321-31.
80. BOCHUD, P.Y., CALANDRA, T., FRANCIOLI, P. Bacteremia due to viridans streptococci in neutropenic patients: a review. *Am J Med*, 1994, 97(3), p. 256-64.
81. PAN, Y., et al. Streptococcus sp. in neonatal endotracheal tube biofilms is associated with ventilator-associated pneumonia and enhanced biofilm formation of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Sci Rep*, 2017, 7(1), p. 3423.
82. TORRES, A., PUIG DE LA BELLACASA, J., XAUBET, A. Diagnostic value of quantitative cultures of bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheters in mechanically ventilated patients with bacterial pneumonia. *Am Rev Respir Dis*, 1989, 140, p. 306-310.
83. MEDURI, G.U., ESTES, R.J. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia. II. The lower respiratory tract. *Intensive Care Med*, 1995, 21, p. 452-461.
84. CRAVEN, D.E., STEGER, K.A. Epidemiology of nosocomial pneumonia: new perspectives on an old disease. *Chest*, 1995, 108, p. 1S-16S.
85. PITTET, D., et al., Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene: Infection Control Programme. *Lancet*, 2000, 356, p. 1307-1312.
86. KOLLEF, M.H. The prevention of ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med*, 1999, 340, p. 627-634.
87. CRAVEN, D.E., STEGER, K.A. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated adult patients: epidemiology and prevention in 1996. *Semin Respir Infect*, 1996, 11, p. 32-53.
88. VALLES, J., et al. Continuous aspiration of subglottic secretions in preventing ventilation-associated pneumonia. *Ann Intern Med*, 1995, 122, p. 179-186.
89. COOK, D., et al. Influence of airway management on ventilator-associated pneumonia: evidence from randomized trials. *JAMA*, 1998, 279, p. 781-787.
90. KIENINGER, A.N., LIPSETT, P.A. Hospital-acquired pneumonia: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Surg Clin North Am*, 2009, 89(2), p. 439-61, ix.
91. BOTNARU, V. *Pneumoniile*. *Pneumologie*, 2009, 1, p. 187-236.
92. DONLAN, R.M., COSTERTON, J.W. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev*, 2002, 15, p. 167-93.
93. CRAVEN, D.E., GOULARTE, T.A., MAKE, B.J. Contaminated condensate in mechanical ventilator circuits. A risk factor for nosocomial pneumonia? *Am Rev Respir Dis*, 1984, 129, p. 625-628.

94. INGLIS, T.J., et al. Tracheal tube biofilm as a source of bacterial colonization of the lung. *J Clin Microbiol*, 1989, 27, p. 2014-2018.
95. BONTEN, M.J. Controversies on diagnosis and prevention of ventilator-associated pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 1999, 34, p. 199-204.
96. IREGUI, M., et al. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest*, 2002, 122, p. 262-268.
97. 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*, Chişinău, 2014, p.122-123.
98. JIAO, J., et al. Incidence and Related Factors for Hospital-Acquired Pneumonia Among Older Bedridden Patients in China: A Hospital-Based Multicenter Registry Data Based Study. *Front Public Health*, 2019, 7, p. 221.
99. BROCHARD, L., MANCEBO, J., WYSOCKI, M. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 1995, 333, p. 817-822.
100. HILBERT, G., GRUSON, D., VARGAS, F. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med*, 2001, 344, p. 817-822.
101. ESTEBAN, A., et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N Engl J Med*, 2004, 350, p. 2452-60.
102. CARLUCCI, A., et al. Noninvasive versus conventional mechanical ventilation. An epidemiologic survey. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163, p. 874-880.
103. KEENAN, S.P. Noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *JAMA*, 2000, 284, p. 2376-2378.
104. SIRVENT, J.M., et al. Tracheal colonisation within 24 h of intubation in patients with head trauma: risk factor for developing early-onset ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*, 2000, 26, p. 1369-1372.
105. TORRES, A., et al. Re-intubation increases the risk of nosocomial pneumonia in patients needing mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995, 152, p. 137-141.
106. KOLLEF, M.H., et al. Patient transport from intensive care increases the risk of developing ventilator-associated pneumonia. *Chest*, 1997, 112, p. 765-773.
107. KRESS, J.P., et al. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med*, 2000, 342, p. 1471-1477.

108. MARELICH, G.P., et al. Protocol weaning of mechanical ventilation in medical and surgical patients by respiratory care practitioners and nurses: effect on weaning time and incidence of ventilator-associated pneumonia. *Chest*, 2000, 118, p. 459-67.
109. NEEDLEMAN, J., et al. Nursestaffing levels and the quality of care in hospitals. *N Engl J Med*, 2002, 346, p. 1715-1722.
110. PNEUMATIKOS, I., et al. Selective decontamination of subglottic area in mechanically ventilated patients with multiple trauma. *Intensive Care Med*, 2002, 28, p. 432-437.
111. KOLLEF, M.H., et al. A randomized clinical trial of continuous aspiration of subglottic secretions in cardiac surgery patients. *Chest*, 1999, 116, p. 1339-1346.
112. JOSHI, N., LOCALIO, A.R. A predictive risk index for nosocomial pneumonia in the intensive care unit. *Am J Med*, 1992, 93, p. 135-142.
113. HOLZAPFEL, L., et al. A randomized study assessing the systematic search for maxillary sinusitis in nasotracheally mechanically ventilated patients. Influence of nosocomial maxillary sinusitis on the occurrence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 159, p. 695-701.
114. HERZING, S., et al. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA*, 2009, 301, p. 2120-2128.
115. MARKOWICZ, P., et al. ARDS Study Group. Multicenter prospective study of ventilator-associated pneumonia during acute respiratory distress syndrome: incidence, prognosis, and risk factors. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161, p. 1942-1948.
116. NIEDERMAN, M.S., CRAVEN, D.E. Devising strategies for preventing nosocomial pneumonia: should we ignore the stomach? *Clin Infect Dis*, 1997, 24, p. 320-323.
117. COOK, D., et al. Canadian Critical Care Trials Group. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. *N Engl J Med*, 1998, 338, p. 791-797.
118. LIN, P.C., et al. The efficacy and safety of proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis among critical care patients: a meta-analysis. *Crit Care Med*, 2010, 38, p. 1197-1205.
119. VAN DEN BERGHE, G., et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*, 2001, 345, p. 1359-1367.
120. BONTEN, M.J., et al. Risk factors for pneumonia, and colonization of respiratory tract and stomach in mechanically ventilated ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, 154, p. 1339-1346.

121. KOLLEF, M.H. Ventilator-associated pneumonia. A multivariate analysis. *JAMA*, 1993, 270, p. 1965-1970.
122. SIRVENT, J.M., et al. Protective effect of intravenously administered cefuroxime against nosocomial pneumonia in patients with structural coma. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997, 155, p. 1729-1734.
123. GEORGE, D.L., et al. Epidemiology of ventilator-acquired pneumonia based on protected bronchoscopic sampling. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 158, p. 1839-1847.
124. COOK, D.J., et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med*, 1998, 129, p. 433-440.
125. PINGLETON, S.K., HINTHORN, D.R., LIU, C. Enteral nutrition in patients receiving mechanical ventilation: multiple sources of tracheal colonization include the stomach. *Am J Med*, 1986, 80, p. 827-832.
126. TORRES, A., et al. Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: the effect of body position. *Ann Intern Med*, 1992, 116, p. 540-543.
127. DAVIS, K., et al. The acute effects of body position strategies and respiratory therapy in paralyzed patients with acute lung injury. *Crit Care*, 2001, 5, p. 81-87.
128. CUNNION, K.M., et al. Risk factors for nosocomial pneumonia: comparing adult criticalcare populations. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, 153, p. 158-162.
129. ROTSTEIN, C., et al. Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2008, 19, p. 19-53.
130. DONOWITZ, G.T., MANDELL, G.L. Acute pneumonia. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 2005, 6, p. 819-845.
131. SABRIA, M., SOPENA, N. Nosocomial Pneumonia Outside the Intensive Care Unit. *Clin Pulm Med*, 2011, 18, p. 215-221.
132. BOTNARU, V., RUSU, D., **TOMA, C.** *Pneumonia nosocomială la adult – protocolul clinic național*. Chișinău, 2020.
133. LEROY, O., SOUBRIER, S. Hospital-acquired pneumonia: risk factors, clinical features, management, and antibiotic resistance. *Curr Opin Pulm Med*, 2004, 10, p. 171-175.
134. CRAVEN, D.E., CHRONEOU, A. Nosocomial pneumonia. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 2009, 7th Edn, p. 3717-3724.

135. SHAH, P.M., STILLE, W. Cefotaxime versus ceftriaxone for the treatment of nosocomial pneumonia. Results of a multicenter study. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 1995, 22, p. 171-172.
136. POLVERINO, E., et al. Nursing home-acquired pneumonia: a 10 year single-centre experience. *Thorax*, 2010, 65, p. 354-359.
137. MARUYAMA, T., et al. A prospective comparison of nursing home-acquired pneumonia with hospital-acquired pneumonia in non-intubated elderly. *Respir Med*, 2008, 102, p. 1287-1295.
138. EUN JU, J., et al. The Difference in Clinical Presentations between Healthcare-Associated and Community-Acquired Pneumonia in University-Affiliated Hospital in Korea. *Yonsei Med J*, 2011, 52, p. 282-287.
139. SOPENA, N., et al. Risk factors for hospital-acquired pneumonia outside the intensive care unit: a case-control study. *Am J Infect Control*, 2014, 42, p. 38-42.
140. MULLER, F., et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial. *Chest*, 2010, 138(1), p. 121-9.
141. ALMIRALL, J., et al. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest*, 2004, 125(4), p. 1335-42.
142. WU, J., et al. Evaluation and significance of C-reactive protein in the clinical diagnosis of severe pneumonia. *Exp Ther Med*, 2015, 10(1), p. 175-180.
143. DALLAS, J., et al. Diagnostic utility of plasma procalcitonin for nosocomial pneumonia in the intensive care unit setting. *Respir Care*, 2011, 56(4), p. 412-9.
144. RAMIREZ, P., et al. Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*, 2008, 31(2), p. 356-62.
145. OPPERT, M., et al. Elevations in procalcitonin but not C-reactive protein are associated with pneumonia after cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*, 2002, 53(2), p. 167-70.
146. WUNDERINK, R.G., et al. The radiologic diagnosis of autopsy-proven ventilator-associated pneumonia. *Chest*, 1992, 101, p. 458-463.
147. VILAR, J., et al. Radiology of bacterial pneumonia. *Eur J Radiol*, 2004, 51, p. 102-113.
148. KOENIG, S.M., TRUWIT, J.D. Ventilator-associated pneumonia: diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Rev*, 2006, 19, p. 637-657.
149. LEFCOE, M.S., et al. Accuracy of portable chest radiography in the critical care setting. Diagnosis of pneumonia based on quantitative cultures obtained from protected brush catheter. *Chest*, 1994, 105, p. 885-887.

150. BUTLER, K.L., et al. The chest radiograph in critically ill surgical patients is inaccurate in predicting ventilator-associated pneumonia. *Am Surg*, 1999, 65, p. 805-809.
151. HEROLD, C.J. Community acquired and nosocomial pneumonia: the role of radiology revisited. *Radiology*, 1999, 2, p. 1-9.
152. WINER-MURAM, H.T., et al. Ventilator-associated pneumonia in patients with adult respiratory distress syndrome: CT evaluation. *Radiology*, 1998, 208, p. 193-199.
153. BAUER, T.T., TORRES, A. Acute respiratory distress syndrome and nosocomial pneumonia. *Thorax*, 1999, 54, p. 1036-1040.
154. DESAI, S.R., et al. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary injury: a comparative CT study. *Radiology*, 2001, 218, p. 689-693.
155. VALENCIA, M., TORRES, A. Nosocomial pneumonia. *Infectious Diseases*, 2009, 1, p. 379-384.
156. BOTNARU, V., RUSU, D., CORLĂTEANU, A., **TOMA, C.**, et al. *Actualități în diagnosticul și tratamentul infecțiilor respiratorii inferioare nespecifice*. Îndrumare metodică. Chișinău, 2013, p. 110 ISBN 978-9975-113-40-3.
157. FABREGAS, N., et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate postmortem lung biopsies. *Thorax*, 1999, 54, p. 867-873.
158. HORAN, T.C., ANDRUS, M., DUDECK, M.A. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*, 2008, 36, p. 309-332.
159. AYALA, A., et al. Hemorrhage induces an increase in serum TNF which is not associated with elevated levels of endotoxin. *Cytokine*, 1990, 2, p. 170-174.
160. WUNDERINK, R.G. Radiologic diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest*, 2000, 117, p. 188S-190S.
161. MEDURI, G.U., et al. Causes of fever and pulmonary densities in patients with clinical manifestations of ventilator-associated pneumonia. *Chest*, 1994, 106, p. 221-235.
162. WINER-MURAM, H.T., et al. Ventilator-associated *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia: radiographic findings. *Radiology*, 1995, 195, p. 247-252.
163. WINER-MURAM, H.T., et al. Pneumonia and ARDS in patients receiving mechanical ventilation: diagnostic accuracy of chest radiography. *Radiology*, 1993, 188, p. 479-485.
164. TORRES, A., et al. Validation of different techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Comparison with immediate postmortem pulmonary biopsy. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, 149, p. 324-331.

165. 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, p. 1121-1129.
166. SINGH, N., et al. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162, p. 505-511.
167. LUNA, C.M., et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest*, 1997, 111, p. 676-685.
168. ALVAREZ-LERMA, F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med*, 1996, 22, p. 387-394.
169. FAGON, J.Y., et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med*, 2000, 132, p. 621-630.
170. BONTEN, J.M., BERGMAN, D.C. Nosocomial Pneumonia. *Hospital Epidemiology and Infection Control*, 1999, 2, p. 211-238.
171. NICOLAS, F.J., VILA, M., RUBIO, M. Risk factors for nosocomial pneumonia outside the ICU. *Ann Med Intern*, 2000, 17, p. 247-253.
172. LUNA, C.M., et al. Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*, 2006, 27, p. 158-164.
173. KUTI, E.L., PATEL, A.A., COLEMAN, C.I. Impact of inappropriate antibiotic therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia and blood stream infection: a meta-analysis. *J Crit Care*, 2008, 23, p. 91-100.
174. KOLLEF, M.H. What is ventilator-associated pneumonia and why is it important? *Respir Care*, 2005, 50, p. 714-721.
175. PARK, D.R. Antimicrobial treatment of ventilator-associated pneumonia. *Respir Care*, 2005, 50, p. 932-952.
176. BARREIRO-LOPEZ B., et al. Risk factors and prognostic factors of nosocomial pneumonia outside the intensive care units. *Enf Infec Med Clin*, 2005, 23, p. 519-525.
177. WEBER, D.J., et al. Microbiology of ventilator-associated pneumonia compared with that of hospital-acquired pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2007, 28, p. 825-831.
178. KOLLEF, M., NIEDERMAN, M. Antimicrobial resistance in the ICU: The time for action is now. *Crit Care Med*, 2001, 29, p. N63.

179. KOLLEF, M.H., FRASER, V.J. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann Intern Med*, 2001, 134, p. 298-314.
180. BLOT, S. Limiting the attributable mortality of nosocomial infection and multidrug resistance in intensive care units. *Clin Microbiol Infect*, 2008, 14, p. 5-13.
181. DE JAEGER, A., et al. Protected specimen brush or bronchoalveolar lavage to diagnose bacterial nosocomial pneumonia in ventilated adults: a meta-analysis. *Crit Care Med*, 1999, 27, p. 2548-2560.
182. TORRES, A., EL-EBIARY, M. Bronchoscopic BAL in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest*, 2000, 117, p. 198S-202S.
183. BERTON, D.C., et al. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, 4, p. CD006482.
184. SOLE V.J., et al. Impact of quantitative invasive diagnostic techniques in the management and outcome of mechanically ventilated patients with suspected pneumonia. *Crit Care Med*, 2010, 28, p. 2737-2741.
185. SANCHEZ-NIETO, J.M., et al. Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 157, p. 371-376.
186. SHORR, A.F., et al. Invasive approaches to the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Crit Care Med*, 2005, 33, p. 46-53.
187. CARUGATI, M., et al. Microbiological testing of adults hospitalised with community-acquired pneumonia: an international study. *ERJ Open Res*, 2018, 4(4).
188. WUNDERINK, R.G. Surrogate markers and microbiologic end points. *Clin Infect Dis*, 2010, 51 Suppl 1, p. S126-130.
189. GEORGES, H., et al. Reliability of quantitative cultures of protected specimen brush after freezing. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, 153, p. 855-857.
190. DE LASSENCE, A., et al. Accuracy of delayed cultures of plugged telescoping catheter samples for diagnosing bacterial pneumonia. *Crit Care Med*, 2001, 29, p. 1311-1317.
191. DE LASSENCE A., et al. Accuracy of delayed (24 hours) processing of bronchoalveolar lavage for diagnosing bacterial pneumonia. *Crit Care Med*, 2004, 32, p. 680-685.
192. SĂNDESC, D. Managementul pneumoniilor nosocomiale și comunitare severe - ghiduri și protocoale. *Ghiduri și Protocoale în Anestezie și Terapie Intensivă*, 2004, 2, p. 5-14.

193. SOUWEINE, B., et al. Diagnostic accuracy of protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in nosocomial pneumonia: impact of previous antimicrobial treatments. *Crit Care Med*, 1998, 26, p. 236-244.
194. BAKER, A.M., BOWTON, D.L., HAPONIK, E.F. Decision making in nosocomial pneumonia. An analytic approach to the interpretation of quantitative bronchoscopic cultures. *Chest*, 1995, 107, p. 85-95.
195. YORK, M.K., GILLIGAN, P., CHURCH, D.L. Lower respiratory tract culture. *Clinical Microbiology Procedures Handbook*, 2010, 3, p. 3.11.2.1-3.2.20.
196. NIEDERMAN, M.S., TORRES, A., SUMMER, W. Invasive diagnostic testing is not needed routinely to manage suspected ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, 150, p. 565-569.
197. MICEK, S.T., et al. A Case-Control Study Assessing the Impact of Nonventilated Hospital-Acquired Pneumonia on Patient Outcomes. *Chest*, 2016, 150(5), p. 1008-1014.
198. TOMA, C. Rolul factorilor de risc în evoluția pneumoniilor nosocomiale. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2016, 1(50), pp. 101-104. ISSN 1857-0011.
199. 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.
200. FENG, D.Y., et al. Factors influencing mortality in hospital-acquired pneumonia caused by Gram-negative bacteria in China. *J Infect Public Health*, 2019, 12(5), p. 630-633.
201. CIGINSKIENE, A., et al. Ventilator-Associated Pneumonia due to Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii*: Risk Factors and Mortality Relation with Resistance Profiles, and Independent Predictors of In-Hospital Mortality. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55(2).
202. YALCINSOY, M., et al. Case fatality rate related to nosocomial and ventilator-associated pneumonia in an ICU: a single-centre retrospective cohort study. *Wien Klin Wochenschr*, 2016, 128(3-4), p. 95-101.
203. BHADADE, R., et al. Emerging trends of nosocomial pneumonia in intensive care unit of a tertiary care public teaching hospital in Western India. *Ann Afr Med*, 2017, 16(3), p. 107-113.
204. MICEK, S.T., et al. *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial pneumonia: impact of pneumonia classification. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2015, 36(10), p. 1190-7.

205. MICEK, S.T., et al. An international multicenter retrospective study of *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial pneumonia: impact of multidrug resistance. *Crit Care*, 2015, 19, p. 219.
206. BOTNARU, V., RUSU, D., **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.
207. OKTARIANI, N., et al. CURB 65 score as a predictor of early mortality in hospital-acquired pneumonia. *The Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 2019, 68, p. 231-235.
208. AL-BADAWY, T., ABOUELELA, A., KAWI, M. Predictive value of different scoring systems for critically ill patients with hospital acquired pneumonia. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 2016, 65, p. 757-763.
209. ITO, A., et al. Evaluation of pneumonia severity scoring systems in nursing and healthcare-associated pneumonia for predicting prognosis: A prospective, cohort study. *J Infect Chemother*, 2020, 26(4), p. 372-378.
210. FANG, W.F., et al. Application and comparison of scoring indices to predict outcomes in patients with healthcare-associated pneumonia. *Crit Care*, 2011, 15(1), p. R32.
211. DOHA, R. The accuracy of severity assessment tools designed for community acquired pneumonia among elderly patients with hospital acquired pneumonia. *Asian Journal of Medical Sciences*, 2016, 7(3), p. 65-70.
212. JEONG, B.H., et al. Performances of prognostic scoring systems in patients with healthcare-associated pneumonia. *Clin Infect Dis*, 2013, 56(5), p. 625-32.
213. FALCONE, M., et al. Performance of PSI, CURB-65, and SCAP scores in predicting the outcome of patients with community-acquired and healthcare-associated pneumonia. *Intern Emerg Med*, 2011, 6(5), p. 431-6.
214. CARRABBA, M., et al. Severity assessment of healthcare-associated pneumonia and pneumonia in immunosuppression. *Eur Respir J*, 2012, 40(5), p. 1201-10.
215. EL-SOLH, A.A., et al. Validity of severity scores in hospitalized patients with nursing home-acquired pneumonia. *Chest*, 2010, 138(6), p. 1371-6.
216. GURSEL, G., DEMIRTAS, S. Value of APACHE II, SOFA and CPIS scores in predicting prognosis in patients with ventilator-associated pneumonia. *Respiration*, 2006, 73(4), p. 503-8.

217. KOLLEF, M.H. Health care-associated pneumonia: perception versus reality. *Clin Infect Dis*, 2009, 49(12), p. 1875-7.
218. KOLLEF, M.H. Health-care-associated pneumonia: not just a US phenomenon. *Chest*, 2009, 135(3), p. 594-596.
219. 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*, 22th-24th September 2013, p.66. ISSN 0041-6940.
220. EWIG, S., et al. Rethinking the concepts of community-acquired and health-care-associated pneumonia. *Lancet Infect Dis*, 2010, 10(4), p. 279-87.
221. CARRATALA, J., et al. Health care-associated pneumonia requiring hospital admission: epidemiology, antibiotic therapy, and clinical outcomes. *Arch Intern Med Clin (Barc)*, 2007, 167, p. 1393e9.
222. SHINDO, Y., et al. Health-care-associated pneumonia among hospitalized patients in a Japanese community hospital. *Chest*, 2009, 135, p. 633e40.
223. HYE, K.P., et al. Clinical characteristics of health care-associated pneumonia in a Korean teaching hospital. *Respir Med*, 2010, 104, p. 1729-1735.
224. KOLLEF, M.H., et al. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest*, 2005, 128(6), p. 3854-62.
225. SEYMANN, G.B. Health care-associated pneumonia: Meeting the clinical challenges. *J Resp Dis*, 2008, 29, p. 208-213.
226. KOLLEF, M.H., et al. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest*, 2005, 128, p. 3854e62.
227. MICEK, S.T., et al. Health care-associated pneumonia and community-acquired pneumonia: a single-center experience. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51, p. 3568e73.
228. RELLO, J., et al. Why mortality is increased in health-care-associated pneumonia: lessons from pneumococcal bacteremic pneumonia. *Chest*, 2010, 137(5), p. 1138-44.
229. SHINDO, Y., et al. Health-care-associated pneumonia among hospitalized patients in a Japanese community hospital. *Chest*, 2009, 135(3), p. 633-640.
230. PARK, H.K., et al. Clinical characteristics of health care-associated pneumonia in a Korean teaching hospital. *Respir Med*, 2010, 104(11), p. 1729-35.

231. EWIG, S., et al. Nursing-home-acquired pneumonia in Germany: an 8-year prospective multicentre study. *Thorax*, 2012, 67(2), p. 132-8.
232. POLVERINO, E., et al. Microbial aetiology of healthcare associated pneumonia in Spain: a prospective, multicentre, case-control study. *Thorax*, 2013, 68(11), p. 1007-14.
233. **TOMA, C.,** RUSU, D., BOTNARU, V. Unele aspecte etiologice și de antibioticorezistență ale pneumoniilor asociate îngrijirilor medicale specializate. *Arta Medica, Materialele Congresului consacrat Aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu” cu participare internațională*. 2020, Chișinău, 3(76), p. 23-27, ISSN 1810-1852.
234. **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.
235. SLAVCOVICI, A., MAIER C. Antimicrobial resistance of ESKAPE-pathogens in culture-positive pneumonia. *Farmacia*, 2015, 63(2), p. 201-205.
236. QUARTIN, A.A., et al. A comparison of microbiology and demographics among patients with healthcare-associated, hospital-acquired, and ventilator-associated pneumonia: a retrospective analysis of 1184 patients from a large, international study. *BMC Infect Dis*, 2013, 13 p.: 561.
237. POLVERINO, E., et al. Nursing home-acquired pneumonia: a 10 year single-centre experience. *Thorax*, 2010, 65(4), p. 354-9.
238. BOUCHER, H.W., et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2009, 48(1), p. 1-12.
239. RESTREPO, M., PASCUAL, S., CORALL, J.M., **TOMA, C.**, et al. 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.
240. BOTNARU, V., **TOMA, C.**, RUSU, D., POPA, S., et al. Aspecte etiologice și de rezistență microbiană în pneumoniile nosocomiale. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2011, 3(31), pp. 273-275. ISSN 1857-0011.
241. LIVERMORE, D.M. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clin Infect Dis*, 2002, 34, p. 634-640.

242. NORDMANN, P., POIREL, L. Emerging carbapenemases in gram-negative aerobes. *Clin Microbiol Infect*, 2002, 8, p. 321-331.
243. BRADFORD, P.A. Extended-spectrum b-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev*, 2001, 14, p. 933-951.
244. EPP, S.F., et al. C-terminal region of *Pseudomonas aeruginosa* outer membrane porin OprD modulates susceptibility to meropenem. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45, p. 1780-1787.
245. TOLEMAN, M.A., et al. blaVIM-7, an evolutionarily distinct metallo-b-lactamase gene in a *Pseudomonas aeruginosa* isolate from the United States. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48, p. 329-332.
246. JEAN, S.S., et al. Epidemiology, Treatment, and Prevention of Nosocomial Bacterial Pneumonia. *J Clin Med*, 2020, 9(1).
247. NORDMANN, P., NAAS, T., POIREL, L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis*, 2011, 17(10), p. 1791-8.
248. ELSHAMY, A.A., ABOSHANAB, K.M. A review on bacterial resistance to carbapenems: epidemiology, detection and treatment options. *Future Sci OA*, 2020, 6(3), p. FSO438.
249. TZOUVELEKIS, L.S., et al. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol Rev*, 2012, 25(4), p. 682-707.
250. FOSTER, T.J. Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Current status and future prospects. *FEMS Microbiol Rev*, 2017, 41(3), p. 430-449.
251. CHASTRE J., et al. Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 157, p. 1165-1172.
252. WANG, P.H., et al. Selection of empirical antibiotics for health care-associated pneumonia via integration of pneumonia severity index and risk factors of drug-resistant pathogens. *J Formos Med Assoc*, 2016, 115(5), p. 356-63.
253. CARDOSO, T., et al. Additional risk factors for infection by multidrug-resistant pathogens in healthcare-associated infection: a large cohort study. *BMC Infect Dis*, 2012, 12, p. 375.
254. SELIGMAN, R., et al. Risk factors for infection with multidrug-resistant bacteria in non-ventilated patients with hospital-acquired pneumonia. *J Bras Pneumol*, 2013, 39(3), p. 339-48.

255. DI PASQUALE, M., et al. Identifying patients with pneumonia due to MDR organisms coming from community. *Anti-infectives and The Lung (ERS Monograph)*, 2017, p. 97-110.
256. 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.
257. CHALMERS, J.D., et al. Epidemiology, antibiotic therapy, and clinical outcomes in health care-associated pneumonia: a UK cohort study. *Clin Infect Dis*, 2011, 53(2), p. 107-13.
258. SHORR, A.F., et al. Validation of a clinical score for assessing the risk of resistant pathogens in patients with pneumonia presenting to the emergency department. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(2), p. 193-8.
259. 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.
260. ARANCIBIA, F., et al. Community-acquired pneumonia due to gram-negative bacteria and pseudomonas aeruginosa: incidence, risk, and prognosis. *Arch Intern Med*, 2002, 162(16), p. 1849-58.
261. VON BAUM, H., et al. Community-acquired pneumonia through Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa: Diagnosis, incidence and predictors. *Eur Respir J*, 2010, 35(3), p. 598-605.
262. ALIBERTI, S., et al. Multidrug-resistant pathogens in hospitalised patients coming from the community with pneumonia: a European perspective. *Thorax*, 2013, 68(11), p. 997-9.
263. 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.
264. PARK, S.C., et al. Poor prediction of potentially drug-resistant pathogens using current criteria of health care-associated pneumonia. *Respir Med*, 2012, 106(9), p. 1311-9.
265. 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.
266. 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.
267. 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.

268. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. 2021.
269. HUANG, C., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020, 395(10223), p. 497-506.
270. 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.
271. CONTOU, D., et al. Bacterial and viral co-infections in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia admitted to a French ICU. *Ann Intensive Care*, 2020, 10(1), p. 119.
272. CROTTY, M.P., et al. Investigation of subsequent and co-infections associated with SARS-CoV-2 (COVID-19) in hospitalized patients. *medRxiv*, 2020, preprint.
273. 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.
274. BRUNDAGE, J.F., SHANKS, G.D. Deaths from bacterial pneumonia during 1918-19 influenza pandemic. *Emerg Infect Dis*, 2008, 14(8), p. 1193-9.
275. RICE, T.W., et al. Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States. *Crit Care Med*, 2012, 40(5): p. 1487-98.
276. MORRIS, D.E., CLEARY, D.W., CLARKE, S.C. Secondary Bacterial Infections Associated with Influenza Pandemics. *Front Microbiol*, 2017, 8, p. 1041.
277. LI, J., et al. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2020, 9(1), p. 153.
278. SHARIFIPOUR, E., et al. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infectious Diseases*, 2020, 20(646), p. 1-7.
279. FU, Y., et al. Secondary Bacterial Infections in Critical Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *Open Forum Infect Dis*, 2020, 7(6), p. ofaa220.
280. ZHU, X., et al. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. *Virus Res*, 2020, 285, p. 198005.
281. HUGHES, S., et al. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clin Microbiol Infect*, 2020, 26(10), p. 1395-1399.
282. BOTNARU, V., RUSU, D., **TOMA, C.** Co-infecțiile bacteriene pulmonare și antibioticorezistența în SARS-CoV-2: coalescența sumbră a lumii post-COVID-19. *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.
283. BOTNARU, V., RUSU, D. *Protocolul clinic național Pneumonia comunitară la adult PCN-3*. 2020, Chișinău.
284. HALM, E.A., et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. Implications for practice guidelines. *JAMA*, 1998, 279, p. 1452-1457.
285. HANSELL, D.M., et al. Fleischner Society: glossary or terms for thoracic imaging. *Radiology*, 2008, 246(3), p. 697-722.
286. LICKER, M., et al., *Microbiologie generală. Îndreptar de lucrări practice*. Timișoara, 2019, p. 70-78.
287. MAGIORAKOS, A.P., et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*, 2012, 18(3), p. 268-81.
288. BARTELETT, J. *John Hopkins ABX Guide: Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases*. John and Bartlett Learning 2nd Edition, 2010.
289. BONE, R.C., et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*, 1992, 101(6), p. 1644-1655.
290. BERNARD, G.R., ARTIGAS, A., BRIGHAM, K.L. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, 149(3), p. 818-824.
291. LEVI, M., et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*, 2009, 145(1), p. 24-33.
292. DE ROUX, A., et al. Impact of alcohol abuse in the etiology and severity of community-acquired pneumonia. *Chest*, 2006, 129, p. 1219-1225.
293. 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.
294. BAUER, T. T., et al. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J Intern Med*, 2006, 260(1), p. 93-101.

295. 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.
296. 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.
297. 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.
298. 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.
299. 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.
300. 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.
301. *Logistic regression: A primer*. Sage University Papers Series on Quantitative Applications in the Social Sciences, Thousand Oaks, CASage Publications, 2000, p. 07-132.
302. 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.
303. ZWEIG, M.H, Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem*, 1993, 39(4), p. 561-577.
304. WALTER, J., et al. Healthcare-associated pneumonia in acute care hospitals in European Union/European Economic Area countries: an analysis of data from a point prevalence survey, 2011 to 2012. *Euro Surveill*, 2018, 23(32).
305. *European Centre for Disease Prevention and Control. Incidence and attributable mortality of healthcare-associated infections in intensive care units in Europe, 2008-2012*. ECDC, 2018, p. 84.
306. COOK, D.J., et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med*, 1998, 129(6), p. 433-40.

307. GAGE, A.A., et al. Aspergillus infection after cardiac surgery. *Arch Surg*, 1970, 101, p. 384-387.
308. BONELL, A., et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Ventilator-associated Pneumonia in Adults in Asia: An Analysis of National Income Level on Incidence and Etiology. *Clin Infect Dis*, 2019, 68(3):, p. 511-518.
309. ALIBERTI, S., COOK, J.S., BABU, B.L., TOMA, C. et al. International prevalence and risk factors evaluation for drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *J Infect*, 2019, 79(4), p. 300-311.
310. SCHLEUPNER, C.J., COBB, D.K. A study of the etiologies and treatment of nosocomial pneumonia in a community-based teaching hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1992, 13(9), p. 515-25.
311. RAVEENDRA, K.R., et al. Comparison of clinical parameters with APACHE-II, Sequential Organ Failure Assessment and Clinical Pulmonary Infection Score scores in predicting treatment outcome of patients with ventilator associated pneumonia. *Int J Adv Med*, 2020, 7(3), p. 527-532.
312. CALIK, S., et al. Ventilator-Associated Pneumonia: Microbiology, Antibiotic Resistance, Changing Trends, and Clinical Implications from the 10-Year Experience of a Single Center. *EJMI*, 2019, 3(2), p. 327-332.
313. JARVIS, W.R. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. *Clin Infect Dis*, 1995, 20(6), p. 1526-30.
314. LEON, C., et al. Usefulness of the "Candida score" for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. *Crit Care Med*, 2009, 37(5), p. 1624-33.
315. PERLROTH, J., CHOI, B., SPELLBERG, B. Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Med Mycol*, 2007, 45(4), p. 321-46.
316. COSTA, R.D., et al. Hospital-Acquired Pneumonia in a Multipurpose Intensive Care Unit: One-Year Prospective Study. *Acta Med Port*, 2019, 32(12), p. 746-753.
317. FABREGAS, N., et al. Histopathologic and microbiologic aspects of ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology*, 1996, 84(4), p. 760-71.
318. SENDID, B., et al. Candidaemia and antifungal therapy in a French University Hospital: rough trends over a decade and possible links. *BMC Infect Dis*, 2006, 6, p. 80.
319. DI PASQUALE, M., et al. Non-Intensive Care Unit Acquired Pneumonia: A New Clinical Entity? *Int J Mol Sci*, 2016, 17(3), p. 287.

320. KONERU, K., et al. Microbiological Profile of Bronchoalveolar Lavage in Patients with Nosocomial Pneumonia in Intensive Care Unit. *Journal of Clinical & Diagnostic Research*, 2018, 12(7), p. 9-12.
321. ESPERATTI, M., et al. Nosocomial pneumonia in the intensive care unit acquired by mechanically ventilated versus nonventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(12), p. 1533-9.
322. EVERTS, R.J., et al. Nosocomial pneumonia in adult general medical and surgical patients at Christchurch Hospital. *N Z Med J*, 2000, 113(1111), p. 221-4.
323. EDIS, E., et al. Hospital-Acquired Pneumonia Developed in Non-Intensive Care Units. *Respiration*, 2009, 78, p. 416-422.
324. BEHNIA, M., et al. Nosocomial and ventilator-associated pneumonia in a community hospital intensive care unit: a retrospective review and analysis. *BMC Res Notes*, 2014, 7, p. 232.
325. LUYT, C.E., et al. Microbial cause of ICU-acquired pneumonia: hospital-acquired pneumonia versus ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care*, 2018, 24(5), p. 332-338.
326. TEERAWATTANAPONG, N., et al. A Systematic Review of the Burden of Multidrug-Resistant Healthcare-Associated Infections Among Intensive Care Unit Patients in Southeast Asia: The Rise of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2018, 39(5), p. 525-533.
327. ZHAO, D., et al. Characterize carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates for nosocomial pneumonia and their Gram-negative bacteria neighbors in the respiratory tract. *Mol Biol Rep*, 2019, 46(1), p. 609-616.
328. BARBIER, F., et al. Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: recent advances in epidemiology and management. *Curr Opin Pulm Med*, 2013, 19(3), p. 216-28.
329. VINCENT, J.L., et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*, 2009, 302(21), p. 2323-9.
330. CHALMERS, J.D., et al. Healthcare-associated pneumonia does not accurately identify potentially resistant pathogens: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(3), p. 330-9.

ANEXE

Anexa 1. Tabele statistice

Tabelul A.1.1. Antibiotice rezistența tulpinilor izolate (N=100)

Agente patogene	n	%	95% CI
Ampicilină	63	63,0	52,7-72,3
AMO/AC	68	68,0	57,8-76,8
Oxacilină	17	17,0	10,5-26,1
Doxiciclină	44	44,0	34,2-54,3
Cefazolină	65	65,0	54,7-74,1
Cefuroxim	72	72,0	61,9-80,3
Cefotaxim	35	35,0	25,9-45,3
Cefoperazon	36	36,0	26,8-46,3
Ceftriaxon	71	71,0	60,9-79,4
Ceftazidim	59	59,0	48,7-68,6
Cefepim	3	3,0	0,8-9,2
Eritromicină	24	24,0	16,3-33,8
Claritromicină	18	18,0	11,3-27,2
Azitromicină	16	16,0	9,7-24,9
Lincomicină	3	3,0	0,8-9,2
Cloramfenicol	36	36,0	26,8-46,3
Ofloxacină	46	46,0	36,1-56,2
Ciprofloxacină	55	55,0	44,7-64,9
Moxifloxacină	46	46,0	36,1-56,2
Levofloxacină	17	17,0	10,5-26,1
Lomefloxacină	9	9,0	4,5-16,8
Gentamicină	52	52,0	41,8-62,0
Tobramicină	44	44,0	34,2-54,3
Netilmicină	26	26,0	17,9-35,9
Amicacină	30	30,0	21,5-40,1
Imipenem	24	24,0	16,3-33,8
Meropenem	29	29,0	20,6-39,1
Rifampicină	7	7,0	3,1-14,4
Vancomicină	11	11,0	5,9-19,2
Metronidazol	13	13,0	7,4-21,6
Clindamicină	2	2,0	0,4-7,7

Tabelul A.1.2 Antibioticorezistența tulpinilor ESKAPE

Agenții patogeni	<i>S.aureus</i> (N=5)		<i>K.pneumoniae</i> (N=14)		<i>Acinetobacter spp.</i> (N=15)		<i>Ps.aeruginosa</i> (N=23)		<i>Enterobacter spp.</i> (N=11)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Ampicilină	4	80,0	7	50,0	10	66,7	19	82,6	8	72,7
AMO/AC	3	60,0	13	92,9	13	86,7	19	82,6	7	63,6
Oxacilină	2	40,0	2	14,3	2	13,3	5	21,7	2	18,2
Doxiciclină	1	20,0	7	50,0	4	26,7	16	69,6	6	54,6
Cefazolină	3	60,0	7	50,0	14	93,3	20	86,9	8	72,7
Cefuroxim	3	60,0	13	92,9	12	80,0	20	86,9	8	72,7
Cefotaxim	0	0	4	28,6	9	60,0	11	47,8	4	36,4
Ceftriaxon	3	60,0	12	85,7	13	86,7	21	91,3	7	63,6
Ceftazidim	3	60,0	8	57,1	14	93,3	18	78,3	5	45,5
Cefoperazon	1	20,0	4	28,6	9	60,0	10	43,5	5	45,5
Cefepim	0	0	1	7,1	1	6,7	0	0	1	9,1
Eritromicină	2	40,0	1	7,1	1	6,7	4	17,4	3	27,3
Claritromicină	1	20,0	0	0	1	6,7	3	13,0	1	9,1
Azitromicină	1	20,0	0	0	1	6,7	1	4,4	1	9,1
Cloramfenicol	1	20,0	7	50,0	7	46,7	12	52,2	4	36,4
Ofloxacină	1	20,0	6	42,9	8	53,3	15	65,2	6	54,6
Ciprofloxacină	2	40,0	9	64,3	12	80,0	18	78,3	4	36,4
Moxifloxacină	1	20,0	7	50,0	9	60,0	17	73,9	4	36,4
Levofloxacină	2	40,0	2	14,3	1	6,7	9	39,1	1	9,1
Gentamicină	2	40,0	8	57,1	9	60,0	17	73,9	7	63,6
Tobramicină	2	40,0	6	42,9	8	53,3	16	69,6	6	54,6
Netilmicină	1	20,0	4	28,6	5	33,3	11	47,8	2	18,2
Amicacină	2	40,0	3	21,4	10	66,7	7	30,4	2	18,2
Imipenem	3	60,0	2	14,3	5	33,3	8	34,8	2	18,2
Meropenem	2	40,0	3	21,4	6	40,0	11	47,8	3	27,3
Rifampicină	1	20,0	1	7,1	1	6,7	1	4,4	3	27,3
Vancomicină	1	20,0	1	7,1	3	20,0	5	21,7	0	0
Metronidazol	1	20,0	2	14,3	0	0	7	30,4	1	9,1

Tabelul A.1.3 Antibiotice rezistența tulpinilor ESKAPE

ATB \ Agenții patogeni	<i>Ent.faecium</i> N / %		<i>Staph.aureus</i> N / %		<i>K.pneumoniae</i> N / %		<i>Acinetobacter spp.</i> N / %		<i>Ps.aeruginosa</i> N / %		<i>Enterobacter spp.</i> N / %	
	PN N 0	COVID N 14	PN N 5	COVID N 0	PN N 14	COVID N 34	PN N 15	COVID N 10	PN N 23	COVID N 9	PN N 11	COVID N 3
Ampicilină	0	6/42,9	4/80,0	0	7/50,0	13/38,2	10/66,7		19/82,6		8/72,7	
AMO/AC	0	4/28,6	3/60,0	0	13/92,9*	11/32,4	13/86,7*	1/10,0	19/82,6		7/63,6	2/66,7
Oxacilină	0		2/40,0	0	2/14,3		2/13,3	1/10,0	5/21,7		2/18,2	
Cefazolină	0	11/78,6	3/60,0	0	7/50,0#	1/2,9	14/93,3*	1/10,0	20/86,9		8/72,7	1/33,3
Cefuroxim	0	1/7,1	3/60,0	0	13/92,9*	11/32,4	12/80,0#	2/20,0	20/86,9		8/72,7	2/66,7
Cefotaxim	0	10/71,4	0	0	4/28,6	11/32,4	9/60,0	3/30,0	11/47,8		4/36,4	2/66,7
Ceftriaxon	0	11/78,6	3/60,0	0	12/85,7 ^o	20/58,8	13/86,7 ^o	4/40,0	21/91,3#	3/33,3	7/63,6	1/33,3
Ceftazidim	0	2/14,3	3/60,0	0	8/57,1 ^o	30/88,2	14/93,3*	2/20,0	18/78,3 ^o	9/100	5/45,5	1/33,3
Cefoperazon /sulbactam	0	1/7,1	1/20,0	0	4/28,6#	24/70,6	9/60,0	6/60,0	10/43,5		5/45,5	
Claritromicină	0	7/50,0	1/20,0	0	0		1/6,7	2/20,0	3/13,0		1/9,1	
Ofloxacină	0		1/20,0	0	6/42,9#	1/2,9	8/53,3	2/20,0	15/65,2		6/54,6	
Ciprofloxacină	0	6/42,9	2/40,0	0	9/64,3	30/88,2	12/80,0	9/90,0	18/78,3	7/77,8	4/36,4	2/66,7
Moxifloxacină	0		1/20,0	0	7/50,0	27/79,4	9/60,0	2/20,0	17/73,9	4/44,4	4/36,4	
Levofloxacină	0	1/7,1	2/40,0	0	2/14,3*	29/85,3	1/6,7	3/30,0	9/39,1#	8/88,9	1/9,1	
Gentamicină	0	7/50,0	2/40,0	0	8/57,1	27/79,4	9/60,0	8/80,0	17/73,9 ^o	3/33,3	7/63,6	1/33,3
Tobramicină	0	11/78,6	2/40,0	0	6/42,9 ^o	26/76,5	8/53,3	6/60,0	16/69,6	6/66,7	6/54,6	1/33,3
Amicacină	0	11/78,6	2/40,0	0	3/21,4	11/32,4	10/66,7	8/80,0	7/30,4 ^o	7/77,8	2/18,2	1/33,3
Imipenem	0	14/100	3/60,0	0	2/14,3*	26/76,5	5/33,3#	9/90,0	8/34,8 ^o	7/77,8	2/18,2	
Meropenem	0		2/40,0	0	3/21,4*	26/76,5	6/40,0 ^o	8/80,0	11/47,8	7/77,8	3/27,3	
Vancomicină	0	2/14,3	1/20,0	0	1/7,1		3/20,0		5/21,7		0	1/33,3
Piperacilină/tazobactam	-	4/28,6	-	0	-	29/85,3	-	5/50,0	-	9/100	-	
Ticarcilină	-	4/28,6	-	0	-	21/61,8	-	3/30,0	-	9/100	-	
Colistin	-		-	0	-	7/20,6	-	2/20,0	-	2/22,2	-	
Aztreonam	-		-	0	-	18/52,9	-		-	6/66,7	-	
Ertapenem	-		-	0	-	11/32,4	-		-		-	

* p < 0,05; # p < 0,01; ^op < 0,001

Tabelul A.1.4 Evaluarea performanței scorului SHORR în prognosticarea infectării cu germenii MDR

	Sensibilitatea	95% CI	Specificitatea	95% CI	PPV	95% CI	NPV	95% CI	AUC	95% CI
>0*	81,82	69,1 - 90,9	60,00	26,2 - 87,8	18,5	9,5 - 32,9	96,7	93,3 - 98,4	0,66	0,53 - 0,77
>1	49,09	35,4 - 62,9	70,00	34,8 - 93,3	15,4	6,4 - 32,7	92,5	88,4 - 95,2		
>2	40,00	27,0 - 54,1	70,00	34,8 - 93,3	12,9	5,2 - 28,7	91,3	86,9 - 94,3		
>3	18,18	9,1 - 30,9	80,00	44,4 - 97,5	9,2	2,5 - 28,3	89,8	86,3 - 92,5		
>4	9,09	3,0 - 20,0	90,00	55,5 - 99,7	9,2	1,3 - 43,7	89,9	87,7 - 91,8		
>5	3,64	0,4 - 12,5	100,00	69,2 - 100,0	100,0		90,3	89,9 - 90,8		

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

Tabelul A.1.5 Evaluarea performanței scorului ALIBERTI în prognosticarea infectării cu germenii MDR

	Sensibilitatea	95% CI	Specificitatea	95% CI	PPV	95% CI	NPV	95% CI	AUC	95% CI
>0	92,73	82,4 - 98,0	20,00	2,5 - 55,6	11,4	8,6 - 15,0	96,1	83,9 - 99,2	0,55	0,42 - 0,68
>0,5	29,09	17,6 - 42,9	70,00	34,8 - 93,3	9,7	3,7 - 23,2	89,9	85,1 - 93,2		
>3	27,27	16,1 - 41,0	70,00	34,8 - 93,3	9,2	3,4 - 22,2	89,7	84,8 - 93,1		
>3,5	25,45	14,7 - 39,0	70,00	34,8 - 93,3	8,6	3,2 - 21,2	89,4	84,6 - 92,9		
>4*	23,64	13,2 - 37,0	90,00	55,5 - 99,7	20,8	3,7 - 64,2	91,4	89,2 - 93,2		

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

Tabelul A.1.6 Evaluarea performanței scorului PARK în prognosticarea infectării cu germenii MDR

	Sensibilitatea	95% CI	Specificitatea	95% CI	PPV	95% CI	NPV	95% CI	AUC	95% CI
>0*	80,00	67,0 - 89,6	40,00	12,2 - 73,8	12,9	8,1 - 20,0	94,7	87,7 - 97,8	0,59	0,46 - 0,71
>1	72,73	59,0 - 83,9	40,00	12,2 - 73,8	11,9	7,3 - 18,6	93,0	84,6 - 96,9		
>2	23,64	13,2 - 37,0	80,00	44,4 - 97,5	11,6	3,4 - 33,1	90,4	87,0 - 93,0		
>3	14,55	6,5 - 26,7	100,00	69,2 - 100,0	100,0		91,3	90,4 - 92,2		

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

Tabelul A.1.7 Evaluarea performanței scorului SHINDO în prognosticarea infectării cu germenii MDR

	Sensibilitatea	95% CI	Specificitatea	95% CI	PPV	95% CI	NPV	95% CI	AUC	95% CI
>0	90,91	80,0 - 97,0	30,00	6,7 - 65,2	12,6	8,7 - 17,9	96,7	89,4 - 99,1	0,75	0,63 – 0,85
>2*	69,09	55,2 - 80,9	80,00	44,4 - 97,5	27,7	9,9 - 57,3	95,9	93,4 - 97,5		
>4	27,27	16,1 - 41,0	90,00	55,5 - 99,7	23,3	4,3 - 67,1	91,8	89,5 - 93,5		

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

Tabelul A.1.8 Evaluarea performanței scorului MA în prognosticarea infectării cu germenii MDR

	Sensibilitatea	95% CI	Specificitatea	95% CI	PPV	95% CI	NPV	95% CI	AUC	95% CI
>0*	90,91	80,0 - 97,0	40,00	12,2 - 73,8	14,4	9,2 - 21,9	97,5	92,8 - 99,2	0,62	0,49 – 0,74
>0,5	63,64	49,6 - 76,2	60,00	26,2 - 87,8	15,0	7,5 - 27,9	93,7	88,9 - 96,5		
>2	54,55	40,6 - 68,0	60,00	26,2 - 87,8	13,2	6,4 - 25,2	92,2	86,9 - 95,5		
>2,5	14,55	6,5 - 26,7	80,00	44,4 - 97,5	7,5	2,0 - 24,6	89,4	85,8 - 92,1		
>5	12,73	5,3 - 24,5	90,00	55,5 - 99,7	12,4	1,9 - 50,7	90,3	88,1 - 92,1		
>5,5	7,27	2,0 - 17,6	90,00	55,5 - 99,7	7,5	1,0 - 39,4	89,7	87,5 - 91,6		
>7	1,82	0,05 - 9,7	100,00	69,2 - 100,0	100,0		90,2	89,8 - 90,5		
>7,5	0,00	0,0 - 6,5	100,00	69,2 - 100,0			90,0	90,0 - 90,0		

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

Tabelul A.1.9 Evaluarea performanței scorului PRINA în prognosticarea infectării cu germenii MDR

	Sensibilitatea	95% CI	Specificitatea	95% CI	PPV	95% CI	NPV	95% CI	AUC	95% CI
>0	94,55	84,9 - 98,9	10,00	0,3 - 44,5	10,5	8,6 - 12,7	94,3	65,5 - 99,3	0,63	0,50 – 0,75
>1	89,09	77,8 - 95,9	10,00	0,3 - 44,5	9,9	8,1 - 12,1	89,2	52,6 - 98,4		
>2	70,91	57,1 - 82,4	50,00	18,7 - 81,3	13,6	7,7 - 23,1	93,9	88,0 - 97,0		
>3	47,27	33,7 - 61,2	70,00	34,8 - 93,3	14,9	6,1 - 32,0	92,3	88,1 - 95,1		
>4	32,73	20,7 - 46,7	80,00	44,4 - 97,5	15,4	4,7 - 39,9	91,5	88,2 - 93,9		
>5*	23,64	13,2 - 37,0	100,00	69,2 - 100,0	100,0		92,2	91,1 - 93,2		

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

Tabelul A.1.10 Evaluarea performanței scorului IDSA/ATS în prognosticarea infectării cu germenii MDR

	Sensibilitatea	95% CI	Specificitatea	95% CI	PPV	95% CI	NPV	95% CI	AUC	95% CI
>0*	83,64	71,2 - 92,2	40,00	12,2 - 73,8	13,4	8,4 - 20,7	95,7	89,3 - 98,3	0,66	0,53 – 0,77
>1	25,45	14,7 - 39,0	90,00	55,5 - 99,7	22,0	4,0 - 65,7	91,6	89,4 - 93,4		
>2	3,64	0,4 - 12,5	100,00	69,2 - 100,0	100,0		90,3	89,9 - 90,8		

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

Tabelul A.1.11 Evaluarea performanței scorului PSI în prognosticarea necesității VMI

	Sensibilitatea	95% CI	Specificitatea	95% CI	PPV	95% CI	NPV	95% CI	AUC	95% CI
>II	96,15	80,4 - 99,9	28,00	18,2 - 39,6	12,9	11,2 - 14,8	98,5	90,3 - 99,8	0,80	0,71 – 0,87
>III	96,15	80,4 - 99,9	48,00	36,3 - 59,8	17,0	14,0 - 20,6	99,1	94,2 - 99,9		
>IV *	76,92	56,4 - 91,0	76,00	64,7 - 85,1	26,3	18,4 - 35,9	96,7	93,6 - 98,4		
>V	0,00	0,0 - 13,2	100,00	95,2 - 100,0			90,0	90,0 - 90,0		

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

Tabelul A.1.12 Evaluarea performanței scorului CURB65 în prognosticarea necesității VMI

	Sensibilitatea	95% CI	Specificitatea	95% CI	PPV	95% CI	NPV	95% CI	AUC	95% CI
>0	92,31	74,9 - 99,1	40,00	28,9 - 52,0	14,6	12,1 - 17,5	97,9	92,3 - 99,5	0,79	0,70 – 0,86
>1 *	80,77	60,6 - 93,4	73,33	61,9 - 82,9	25,2	18,1 - 33,9	97,2	93,9 - 98,7		
>2	46,15	26,6 - 66,6	85,33	75,3 - 92,4	25,9	15,0 - 41,0	93,4	90,8 - 95,4		
>3	15,38	4,4 - 34,9	93,33	85,1 - 97,8	20,4	6,9 - 46,9	90,8	89,3 - 92,2		
>4	0,00	0,0 - 13,2	100,00	95,2 - 100,0			90,0	90,0 - 90,0		

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

Tabelul A.1.13 Evaluarea performanței scorului CRB65 în prognosticarea necesității VMI

	Sensibilitatea	95% CI	Specificitatea	95% CI	PPV	95% CI	NPV	95% CI	AUC	95% CI
>0 *	80,77	60,6 - 93,4	61,33	49,4 - 72,4	18,8	14,2 - 24,6	96,6	92,8 - 98,5	0,74	0,64 – 0,82
>1	53,85	33,4 - 73,4	82,67	72,2 - 90,4	25,7	15,8 - 38,8	94,2	91,3 - 96,1		
>2	15,38	4,4 - 34,9	92,00	83,4 - 97,0	17,6	6,1 - 41,1	90,7	89,1 - 92,1		
>3	0,00	0,0 - 13,2	100,00	95,2 - 100,0			90,0	90,0 - 90,0		

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

Tabelul A.1.14 Evaluarea performanței scorului SOAR în prognosticarea necesității VMI

	Sensibilitatea	95% CI	Specificitatea	95% CI	PPV	95% CI	NPV	95% CI	AUC	95% CI
>0 *	80,77	60,6 - 93,4	58,67	46,7 - 69,9	17,8	13,5 - 23,2	96,5	92,4 - 98,4	0,71	0,62 – 0,80
>1	46,15	26,6 - 66,6	82,67	72,2 - 90,4	22,8	13,4 - 36,1	93,3	90,5 - 95,2		
>2	11,54	2,4 - 30,2	92,00	83,4 - 97,0	13,8	4,1 - 37,3	90,3	88,9 - 91,6		
>3	3,85	0,10 - 19,6	97,33	90,7 - 99,7	13,8	1,5 - 62,9	90,1	89,3 - 90,8		
>4	0,00	0,0 - 13,2	100,00	95,2 - 100,0			90,0	90,0 - 90,0		

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

Tabelul A.1.15 Evaluarea performanței scorului SCAP în prognosticarea necesității VMI

	Sensibilitatea	95% CI	Specificitatea	95% CI	PPV	95% CI	NPV	95% CI	AUC	95% CI
>0	97,06	84,7 - 99,9	32,89	22,5 - 44,6	13,8	12,0 - 16,0	99,0	93,4 - 99,9	0,80	0,72 – 0,87
>10*	85,29	68,9 - 95,0	69,74	58,1 - 79,8	23,8	17,8 - 31,2	97,7	94,9 - 99,0		
>20	67,65	49,5 - 82,6	73,68	62,3 - 83,1	22,2	15,5 - 30,8	95,3	92,5 - 97,1		

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

Tabelul A.1.16 Evaluarea performanței scorului IDSA/ATS în prognosticarea necesității VMI

	Sensibilitatea	95% CI	Specificitatea	95% CI	PPV	95% CI	NPV	95% CI	AUC	95% CI
>0 *	100,00	89,7 - 100,0	26,32	16,9 - 37,7	13,1	11,6 - 14,7	100,0		0,63	0,53 – 0,72
>1	0,00	0,0 - 10,3	100,00	95,3 - 100,0			90,0	90,0 - 90,0		

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

Tabelul A.1.17 Evaluarea performanței scorului SMRT-CO în prognosticarea necesității VMI

	Sensibilitatea	95% CI	Specificitatea	95% CI	PPV	95% CI	NPV	95% CI	AUC	95% CI
>0	97,06	84,7 - 99,9	39,47	28,4 - 51,4	15,1	12,8 - 17,7	99,2	94,5 - 99,9	0,83	0,75 – 0,90
>1	91,18	76,3 - 98,1	68,42	56,7 - 78,6	24,3	18,5 - 31,2	98,6	95,9 - 99,5		
>2	82,35	65,5 - 93,2	73,68	62,3 - 83,1	25,8	18,8 - 34,3	97,4	94,7 - 98,7		
>3*	79,41	62,1 - 91,3	81,58	71,0 - 89,5	32,4	22,5 - 44,2	97,3	94,8 - 98,6		
>4	70,59	52,5 - 84,9	82,89	72,5 - 90,6	31,4	21,1 - 44,0	96,2	93,7 - 97,7		
>5	58,82	40,7 - 75,4	85,53	75,6 - 92,5	31,1	19,6 - 45,5	94,9	92,5 - 96,6		
>6	41,18	24,6 - 59,3	90,79	81,9 - 96,2	33,2	18,1 - 52,8	93,3	91,2 - 94,9		
>7	26,47	12,9 - 44,4	92,11	83,6 - 97,0	27,1	12,6 - 49,1	91,9	90,1 - 93,3		
>8	8,82	1,9 - 23,7	97,37	90,8 - 99,7	27,1	6,1 - 68,0	90,6	89,6 - 91,5		
>9	2,94	0,07 - 15,3	98,68	92,9 - 100,0	19,9	1,6 - 79,4	90,1	89,6 - 90,7		

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

Tabelul A.1.18 Evaluarea performanței scorului SMART-COP în prognosticarea necesității VMI

	Sensibilitatea	95% CI	Specificitatea	95% CI	PPV	95% CI	NPV	95% CI	AUC	95% CI
>0	100,00	89,7 - 100,0	36,84	26,1 - 48,7	15,0	12,9 - 17,3	100,0		0,84	0,75 – 0,90
>1	88,24	72,5 - 96,7	57,89	46,0 - 69,1	18,9	14,8 - 23,7	97,8	94,5 - 99,1		
>2*	85,29	68,9 - 95,0	73,68	62,3 - 83,1	26,5	19,4 - 35,0	97,8	95,2 - 99,0		
>3	79,41	62,1 - 91,3	78,95	68,1 - 87,5	29,5	20,8 - 40,1	97,2	94,6 - 98,5		
>4	70,59	52,5 - 84,9	82,89	72,5 - 90,6	31,4	21,1 - 44,0	96,2	93,7 - 97,7		
>5	58,82	40,7 - 75,4	86,84	77,1 - 93,5	33,2	20,7 - 48,6	95,0	92,6 - 96,6		
>6	32,35	17,4 - 50,5	92,11	83,6 - 97,0	31,3	15,5 - 53,0	92,5	90,6 - 94,0		
>7	26,47	12,9 - 44,4	93,42	85,3 - 97,8	30,9	13,9 - 55,2	92,0	90,3 - 93,4		
>8	14,71	5,0 - 31,1	98,68	92,9 - 100,0	55,4	13,1 - 91,1	91,2	90,0 - 92,3		

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

Tabelul A.1.19 Evaluarea performanței scorului SCIP în prognosticarea necesității VMI

	Sensibilitatea	95% CI	Specificitatea	95% CI	PPV	95% CI	NPV	95% CI	AUC	95% CI
>0 *	76,92	56,4 - 91,0	69,33	57,6 - 79,5	21,8	15,7 - 29,4	96,4	93,0 - 98,2	0,73	0,63 – 0,82
>1	0,00	0,0 - 13,2	100,00	95,2 - 100,0			90,0	90,0 - 90,0		

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

Tabelul A.1.20 Evaluarea performanței scorului PSI în prognosticarea survenirii decesului

	Sensibilitatea	95% CI	Specificitatea	95% CI	PPV	95% CI	NPV	95% CI	AUC	95% CI
>II	100,00	91,2 - 100,0	0,00	0,0 – 5,1	10,0	10,0 – 10,0			0,86	0,78 – 0,91
>III	100,00	91,2 - 100,0	52,86	40,6 – 64,9	19,1	15,5 – 23,2	100,0			
>IV *	80,00	64,4 - 90,9	81,43	70,3 - 89,7	32,4	22,2 - 44,5	97,3	95,1 - 98,6		
>V	0	0,0 - 8,8	100,00	94,9 - 100,0	-	-	90,0	90,0 - 90,0		

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

Tabelul A.1.21 Evaluarea performanței scorului CURB65 în prognosticarea survenirii decesului

	Sensibilitatea	95% CI	Specificitatea	95% CI	PPV	95% CI	NPV	95% CI	AUC	95% CI
>0	95,00	83,1 - 99,4	42,86	31,1 - 55,3	15,6	13,0 - 18,6	98,7	95,1 - 99,7	0,89	0,81 – 0,94
>1 *	87,50	73,2 - 95,8	80,00	68,7 - 88,6	32,7	23,1 - 44,1	98,3	96,2 - 99,2		
>2	67,50	50,9 - 81,4	94,29	86,0 - 98,4	56,8	33,1 - 77,7	96,3	94,3 - 97,6		
>3	30,00	16,6 - 46,5	98,57	92,3 - 100,0	70,0	24,0 - 94,5	92,7	91,2 - 94,0		

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

Tabelul A.1.22 Evaluarea performanței scorului CRB65 în prognosticarea survenirii decesului

	Sensibilitatea	95% CI	Specificitatea	95% CI	PPV	95% CI	NPV	95% CI	AUC	95% CI
>0 *	95,00	83,1 - 99,4	70,00	57,9 - 80,4	26,0	19,6 - 33,6	99,2	97,0 - 99,8	0,90	0,83 – 0,95
>1	72,50	56,1 - 85,4	91,43	82,3 - 96,8	48,4	29,9 - 67,4	96,8	94,7 - 98,0		
>2	35,00	20,6 - 51,7	98,57	92,3 - 100,0	73,1	27,1 - 95,2	93,2	91,6 - 94,5		

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

Tabelul A.1.23 Evaluarea performanței scorului SOAR în prognosticarea survenirii decesului

	Sensibilitatea	95% CI	Specificitatea	95% CI	PPV	95% CI	NPV	95% CI	AUC	95% CI
>0	92,50	79,6 - 98,4	65,71	53,4 - 76,7	23,1	17,6 - 29,6	98,7	96,3 - 99,6	0,87	0,79 – 0,92
>1 *	70,00	53,5 - 83,4	91,43	82,3 - 96,8	47,6	29,1 - 66,7	96,5	94,4 - 97,8		
>2	22,50	10,8 - 38,5	97,14	90,1 - 99,7	46,7	16,6 - 79,4	91,9	90,5 - 93,1		
>3	7,50	1,6 - 20,4	100,00	94,9 - 100,0	100,0		90,7	89,9 - 91,4		

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

Tabelul A.1.24 Evaluarea performanței scorului SCAP în prognosticarea survenirii decesului

	Sensibilitatea	95% CI	Specificitatea	95% CI	PPV	95% CI	NPV	95% CI	AUC	95% CI
>0	95,00	83,1 - 99,4	34,29	23,3 - 46,6	13,8	11,8 - 16,2	98,4	93,9 - 99,6	0,85	0,78 – 0,91
>6	92,50	79,6 - 98,4	65,71	53,4 - 76,7	23,1	17,6 - 29,6	98,7	96,3 - 99,6		
>14*	85,00	70,2 - 94,3	81,43	70,3 - 89,7	33,7	23,4 - 45,8	98,0	95,9 - 99,0		
>23	72,50	56,1 - 85,4	85,71	75,3 - 92,9	36,1	23,5 - 50,8	96,6	94,4 - 97,9		

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

Tabelul A.1.25 Evaluarea performanței scorului IDSA/ATS în prognosticarea survenirii decesului

	Sensibilitatea	95% CI	Specificitatea	95% CI	PPV	95% CI	NPV	95% CI	AUC	95% CI
>0 *	100,00	91,2 - 100,0	28,57	18,4 - 40,6	13,5	11,8 - 15,3	100,0	-	0,64	0,54 – 0,73
>1	0,00	0,0 – 8,8	100,00	94,9 - 100,0			90,0	90,0 - 90,0		

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

Tabelul A.1.26 Evaluarea performanței scorului SMRT-CO în prognosticarea survenirii decesului

	Sensibilitatea	95% CI	Specificitatea	95% CI	PPV	95% CI	NPV	95% CI	AUC	95% CI
>0	97,50	86,8 - 99,9	42,86	31,1 - 55,3	15,9	13,3 - 18,9	99,4	95,6 - 99,9	0,85	0,77 – 0,91
>1 *	90,00	76,3 - 97,2	72,86	60,9 - 82,8	26,9	19,8 - 35,4	98,5	96,2 - 99,4		
>2	82,50	67,2 - 92,7	78,57	67,1 - 87,5	30,0	21,1 - 40,7	97,6	95,3 - 98,8		
>3	72,50	56,1 - 85,4	82,86	72,0 - 90,8	32,0	21,3 - 44,9	96,4	94,2 - 97,8		
>4	67,50	50,9 - 81,4	85,71	75,3 - 92,9	34,4	22,1 - 49,2	96,0	93,8 - 97,4		
>5	55,00	38,5 - 70,7	87,14	77,0 - 93,9	32,2	19,5 - 48,2	94,6	92,4 - 96,1		
>6	37,50	22,7 - 54,2	91,43	82,3 - 96,8	32,7	17,0 - 53,5	92,9	91,1 - 94,4		
>7	30,00	16,6 - 46,5	95,71	88,0 - 99,1	43,8	18,9 - 72,2	92,5	90,9 - 93,8		
>8	7,50	1,6 - 20,4	97,14	90,1 - 99,7	22,6	4,8 - 62,6	90,4	89,6 - 91,2		
>9	5,00	0,6 - 16,9	100,00	94,9 - 100,0	100,0		90,5	89,8 - 91,0		

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

Tabelul A.1.27 Evaluarea performanței scorului SMART-COP în prognosticarea survenirii decesului

	Sensibilitatea	95% CI	Specificitatea	95% CI	PPV	95% CI	NPV	95% CI	AUC	95% CI
>0	97,50	86,8 - 99,9	38,57	27,2 - 51,0	15,0	12,7 - 17,6	99,3	95,1 - 99,9	0,85	0,78 – 0,91
>1	87,50	73,2 - 95,8	61,43	49,0 - 72,8	20,1	15,5 - 25,7	97,8	95,0 - 99,0		
>2 *	85,00	70,2 - 94,3	78,57	67,1 - 87,5	30,6	21,6 - 41,3	97,9	95,7 - 99,0		
>3	77,50	61,5 - 89,2	82,86	72,0 - 90,8	33,4	22,6 - 46,3	97,1	94,9 - 98,3		
>4	70,00	53,5 - 83,4	87,14	77,0 - 93,9	37,7	24,1 - 53,5	96,3	94,2 - 97,7		
>5	57,50	40,9 - 73,0	90,00	80,5 - 95,9	39,0	23,2 - 57,5	95,0	92,9 - 96,5		
>6	32,50	18,6 - 49,1	94,29	86,0 - 98,4	38,7	18,1 - 64,4	92,6	91,0 - 94,0		
>7	30,00	16,6 - 46,5	97,14	90,1 - 99,7	53,8	21,6 - 83,2	92,6	91,0 - 93,9		
>8	15,00	5,7 - 29,8	100,00	94,9 - 100,0	100,0		91,4	90,3 - 92,3		

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

Tabelul A.1.28 Evaluarea performanței scorului SCIP în prognosticarea survenirii decesului

	Sensibilitatea	95% CI	Specificitatea	95% CI	PPV	95% CI	NPV	95% CI	AUC	95% CI
>0 *	62,00	47,2 - 75,3	85,00	73,4 - 92,9	31,5	19,5 - 46,6	95,3	93,3 - 96,7	0,74	0,64 – 0,82
>1	0,00	0,0 - 7,1	100,00	94,0 - 100,0			90,0	90,0 - 90,0		
* - valoarea critică a scorului cu valori optime ale sensibilității și specificității (valoarea prag obținută)										

Anexa 2. Acte de implementare

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”
DIN REPUBLICA MOLDOVA



MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA

NICOLAE TESTEMIȚANU STATE UNIVERSITY
OF MEDICINE AND PHARMACY
OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA

MD-2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, tel.: (+373) 22 205 701, fax: (+373) 22 242 344, rector@usmf.md, www.usmf.md

09.06.2021 nr. 03-12.21

la nr. _____ din _____



APROB
Prim-prorector,
Prorector pentru activitate didactică,
Professor universitar, dr.hab.șt.med.
Olga Cernetchi

ACT DE IMPLEMENTARE

- 1. Denumirea propunerii de implementare** Aplicarea în cursul procesului de instruire a studenților, rezidenților și a medicilor la cursurile de Educație Medicală Continuă în cadrul Disciplinei de Pneumologie și Alergologie a rezultatelor tezei “Particularitățile etiologice, clinico-epidemiologice și de management ale pneumoniilor nosocomiale de nivelul instituției medicale republicane”.
- 2. De către cine a fost propusă** Toma Cristina asist.univ., Botnaru Victor prof.univ., dr.hab.șt.med.
- 3. Unde a fost implementată** Disciplina de Pneumologie și Alergologie, USMF “Nicolae Testemițanu”.
- 4. Rezultatele folosirii metodei** Temele ce vizează rezultatele tezei privind aspectele clinico-etiologice și de management ale pneumoniilor nosocomiale de nivelul instituției medicale republicane, obținute în cadrul cercetării sunt incluse în programele analitice ale cursului de pneumologie ale studenților anul IV, a medicilor rezidenți și a medicilor la cursurile de Educație Medicală Continuă în cadrul Disciplinei de Pneumologie și Alergologie dedicate infecțiilor de căi respiratorii.
- 5. Este recomandată** de a fi aplicată în cadrul instruirii studenților, rezidenților și a medicilor la cursurile de Educație Medicală Continuă în cadrul Disciplinei de Pneumologie și Alergologie.

Șef Disciplina Pneumologie și Alergologie
dr.hab.șt.med., prof.univ.

Victor Botnaru

APROB



Director IMSP SCR „Timofei Moșneaga”

Uncuța Andrei

ACT DE IMPLEMENTARE PRACTICĂ


1. **Denumirea propunerii de implementare** Aplicarea la bolnavii cu pneumonii nosocomiale a scorurilor prognostice PSI și SMRT-CO pentru evaluarea evoluției nefaste a bolii la pacienții cu pneumonii nosocomiale.
2. **De către cine a fost propusă** Toma Cristina asist.univ., Botnaru Victor prof.univ., dr.hab.șt.med.
3. **Unde a fost implementată** Secția Terapie generală cu alergologie, IMSP SCR „Timofei Moșneaga”.
4. **Anul implementării** 2017-2021
5. **Rezultatele folosirii metodei** Scorurile PSI și SMRT-CO permit selectarea cu o acuratețe mai înaltă, comparativ cu alte scoruri uzuale de evaluare a pneumoniilor comunitare, a cazurilor de pneumonii nosocomiale cu evoluție severă cu risc crescut pentru sfârșitul letal al bolii sau a aplicării ventilației mecanice invazive. Selectarea la timp a acestor cazuri ar permite optimizarea managementului bolnavilor cu reducerea mortalității intraspitalicești.
6. **Este recomandată de a fi aplicată** pentru optimizarea managementului pacienților adulți cu pneumonii nosocomiale la nivelul etapei de spital.

Persoana responsabilă de implementare
Secția Terapie generală cu alergologie
IMSP SCR „Timofei Moșneaga”



Veaceslav Moisei

Șef Disciplină Pneumologie și Alergologie
dr.hab.șt.med., prof.univ.



Victor Botnaru

APROB



Director IMSP SCR „Timofei Moșneaga”

Uncuța Andrei

ACT DE IMPLEMENTARE PRACTICĂ

1. **Denumirea propunerii de implementare** Aplicarea la bolnavii cu pneumonii nosocomiale a scorurilor prognostic SHINDO pentru prognosticarea infecției cu germeni multidrogrezistenți la pacienții cu pneumonii nosocomiale.
2. **De către cine a fost propusă** Toma Cristina asist.univ., Botnaru Victor prof.univ., dr.hab.șt.med.
3. **Unde a fost implementată** Secția Terapie generală cu alergologie, IMSP SCR „Timofei Moșneaga”.
4. **Anul implementării** 2017-2021
5. **Rezultatele folosirii metodei** Scorul SHINDO permite selectarea cu o acuratețe mai înaltă, comparativ cu alte scoruri uzuale de prezicere, a cazurilor de pneumonii nosocomiale cu risc crescut pentru infecție cu germeni multidrogrezistenți. Selectarea la timp a acestor cazuri ar permite optimizarea managementului bolnavilor cu reducerea mortalității intraspitalicești.
6. **Este recomandată de a fi aplicată** pentru optimizarea managementului pacienților adulți cu pneumonii nosocomiale la nivelul etapei de spital.

Persoana responsabilă de implementare
Secția Terapie generală cu alergologie
IMSP SCR „Timofei Moșneaga”

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Veaceslav Moisei'.

Veaceslav Moisei

Șef Disciplină Pneumologie și Alergologie
dr.hab.șt.med., prof.univ.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Victor Botnaru'.

Victor Botnaru

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

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

Toma Cristina

Data _____ 2021

CURRICULUM VITAE

TOMA CRISTINA

INFORMAȚII PERSONALE



bd. Traian 23/1, ap 346, Chișinău, Republica Moldova

+373 69884858

cristina.toma@usmf.md

Data nașterii: 09 mai 1981

Cetățenie: Republica Moldova

EXPERIENȚA PROFESIONALĂ

- 2009 – prezent Asistent universitar Disciplina de pneumologie si Alergologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.
- 2009 – 2016 Membru al secretariatului tehnic al Comisiei de Admitere, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.
- 2009 – prezent Medic specialist alergologie, Spitalul Clinic Republican ”Timofei Moșneaga”, secția terapie generală și alergologie.
- 2007-2009 Secundariat Alergologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.
- 2004-2007 Rezidențiat Medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

EDUCAȚIE ȘI FORMARE

- 1998-2004 Diplomă de medic, specialitatea Medicină generală, Universitatea de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.
- 2004-2007 Diplomă de medic specialist Medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.
- 2007-2009 Diplomă de medic specialist Alergologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.
- 2011- prezent Studii post-universitare prin doctorat. Institutul de Ftiziopneumologie ”Chiril Draganiuc”. Chișinău, Republica Moldova.

COMPETENȚE PERSONALE

Limba maternă Română

Limbi străine cunoscute

Rusă

Înțelegere		Vorbire		Scriere
Ascultare	Citire	Participare la conversație	Discurs oral	
C 1	C 1	C 1	C 1	C 1

Engleză

Înțelegere		Vorbire		Scriere
Ascultare	Citire	Participare la conversație	Discurs oral	
C 2	C 2	C 2	C 2	C 2
Certificat	C2			

EXPERIENȚĂ DE CRECETARE

Cercetător local, GLIMP study, Global Initiatives for MRSA Pneumonia study group;

DOMENII DE INTERES ȘTIINȚIFIC

Alergiile medicamentoase
 Alergiile alimentare
 Rinita alergică
 Astmul bronșic
 Imunologie clinică
 Pneumoniile
 Aspergiloza bronho-pulmonară alergică
 Educarea prin simularea urgențelor în alergologie
 Imunologie clinică

COMPETENȚE TEHNICE

Cunoaștere a pachetului de programe Microsoft Office (Word, Excel, PowerPoint, etc)., Corel Draw, Internet, PDF, Photoshop.

PROIECTE

2014-2017

REACH for Moldova, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" în parteneriat cu Universitatea de Medicină din Lubeck, Proiect finanțat de agenția germană pentru schimb academic.

2015

Global Initiatives for MRSA Pneumonia study group

AFILIERI

Membru al Academiei Europene de Alergologie și Imunologie Clinică (EAACI)
 Membru al Societății Europene de Respirologie (ERS)
 Membru al Societății Române de Pneumologie (SRP)
 Membru al Societății Române de Alergologie și Imunologie Clinică (SRAIC)
 Membru al Societății VIAREMO din Republica Moldova

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE ȘI ȘTIINȚIFICO-METODICE PUBLICATE

38 publicații științifice naționale și internaționale