

Școala doctorală în domeniul științe medicale

Cu titlu de manuscris

C.Z.U: 616.233-007.64-07(043.2)

MUNTEANU OXANA

**MANIFESTĂRILE CLINICO-IMAGISTICE, FUNCȚIONALE ȘI
MICROBIOLOGICE ÎN BRONȘIECTAZII LA ADULT**

321.01 – BOLI INTERNE (PULMONOLOGIE)

Rezumatul tezei de doctor habilitat în științe medicale

Chișinău, 2022

Teza a fost elaborată în cadrul Disciplinei de pneumologie și alergologie, Departamentul Medicină Internă, Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Consultant științific:

Botnaru Victor, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, Om Emerit

Componența Comisiei de susținere publică:

Președinte:

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

Membrii:

Iavorschi Constantin, dr. hab. șt. med., prof. cercet.

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

Haidarlî Ion, dr. hab. șt. med., prof. cercet.

Grosu Aurel, dr. hab. șt. med., prof. cercet.

Ivanov Victoria, dr. hab. șt. med., prof. cercet.

Codreanu Ion, dr. hab. șt. med., conf. univ.

Referenți oficiali:

Șciuca Svetlana, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Pisarenco Serghei, dr. hab. șt. med., prof. cercet.

Jimborean Gabriela, dr. hab. șt. med., prof. univ. (România)

Susținerea tezei va avea loc la data de 9 noiembrie 2022, ora 14:00, în incinta USMF „Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 205, în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de postdoctorat, aprobată prin Decizia Senatului nr. 7/6 din 30.08.2022 din cadrul Instituției Publice Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Teza de doctor habilitat și rezumatul pot fi consultate la biblioteca IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și pe pagina web a ANACEC (www.cnaa.md).

Rezumatul a fost expediat la data de 7 octombrie 2022

Secretar științific al Comisiei de susținere publică:

Dumitraș Tatiana,

doctor în științe medicale, conferențiar universitar


Consultant științific:

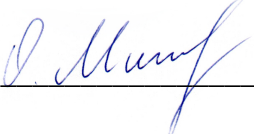
Botnaru Victor,

doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, Om emerit

Autor:

Munteanu Oxana





© Munteanu Oxana, 2022

CUPRINS

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII.....	4
CONȚINUTUL TEZEI.....	8
1. BRONȘIECTAZIILE LA ADULȚI – ASPECTE ETIOLOGICE, IMAGISTICE, MICROBIOLOGICE ȘI EVOLUTIVE (REVISTA LITERATURII)	8
2. MATERIAL ȘI METODE DE INVESTIGARE.....	9
Respectarea principiilor de etică a cercetării clinice.....	11
3. ASPECTE ETIOLOGICE, CARACTERISTICI CLINICE, IMAGISTICE, MICROBIOLOGICE ȘI FUNCȚIONALE LA PACIENȚII CU BRONȘIECTAZII.....	12
3.1 Caracteristica generală a lotului de studiu.....	12
3.1.1 Caracteristici ale pacienților cu forme rare de BNFC	20
3.2 Caracteristici ale pacienților cu bronșiectazii funcție de etiologie.....	20
3.3 Caracteristici ale pacienților cu BNFC în funcție de gen.....	24
3.4 Profilul microbiologic corelat cu manifestările clinice, disfuncțiile ventilatorii, <i>pattern</i> -ul imagistic, etiologia și calitatea vieții la pacienții cu bronșiectazii	24
3.5 Infecția cu fungi din genul <i>Aspergillus</i> la pacienții cu bronșiectazii	26
3.5.1 Caracteristica lotului de pacienți cu BNFC și aspergiloză pulmonară cronică	26
3.5.2 Rolul testului rapid imunocromatografic <i>Aspergillus</i> ICT IgG-IgM (flux lateral) în identificarea aspergilozelor la pacienții cu bronșiectazii.....	26
3.6 Exacerbările în bronșiectazii. Rolul biomarkerilor inflamatori în evidențierea exacerbărilor pneumonice.	27
4. ASPECTE IMAGISTICE LA PACIENȚII CU BRONȘIECTAZII	27
4.1 <i>Pattern</i> -uri imagistice în bronșiectazii	27
4.2 Rolul scorurilor imagistice	28
4.3 Rolul diagnostic și prognostic al semnelor imagistice de HTP la examenul prin HRCT torace la pacienții cu BNFC	29
5. EVALUAREA MULTIDIMENSIONALĂ A PACIENȚILOR CU BRONȘIECTAZII.....	29
5.1 Indici multidimensionali în evaluarea bronșiectaziilor: aplicabilitate, relevanță clinică	29
5.2 Comorbidități în bronșiectazii și impactul acestora asupra letalității.....	30
5.3 Predictorii evoluției nefavorabile a BNFC.....	31
5.4 Fenotipuri în bronșiectazii.....	33
6. SINTEZA REZULTATELOR PROPRII	35
CONCLUZII GENERALE	37
RECOMANDĂRI PRACTICE.....	39
BIBLIOGRAFIA SELECTIVĂ.....	40
ADNOTARE.....	47
ANNOTATION	48
АННОТАЦИЯ	49

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea și importanța problemei studiate

Bronșiectaziile reprezintă dilatări ireversibile ale căilor aeriene mari, bronhiilor și bronșioloanelor asociate cu infecții recurente și modificări inflamatorii la nivelul pereților acestora cu lezarea progresivă a căilor aeriene, precum și a parenchimului pulmonar adiacent. Sunt caracterizate radiologic de dilatări permanente ale bronhiilor și clinic de tuse, expectorație de spută și infecții respiratorii recurente [1-3].

Considerate ca și o maladie rară, deseori chiar neglijată, bronșiectaziile au devenit un subiect arzător în ultima decadă [3-5]. În era preantibiotică incidența maximă era în copilărie, în prima decadă de vârstă. În prezent (datorită programului de vaccinare și a tratamentului antibiotic), majoritatea cazurilor sunt la vârsta adultă, vârstnicii peste 65 ani având cea mai mare pondere. Prevalența reală a bronșiectaziilor nu este cunoscută, fiind o boală istoric subdiagnosticată. Estimativ prevalența bronșiectaziilor la adulți a crescut de la 2,4 mln în 2012 la 3 mln în 2020. Unul din editorialele ultimilor ani definește această boală ca a treia cea mai frecventă boală cronică pulmonară după BPOC și astm [6].

Prevalența în creștere, contrar așteptărilor de a descrește printr-un control mai bun al infecțiilor respiratorii, poate fi explicată atât printr-o capacitate diagnostică mai bună (accesibilitate la metodele imagistice), cât și prin recunoașterea asocierii bronșiectaziilor cu unele boli sistemice, creșterea ratei de supraviețuire a populației. În țările dezvoltate s-au schimbat caracteristicile epidemiologice, cu mai puține bronșiectazii postinfecțioase, dar cu un număr mai mare de cazuri asociate altei boli prevalente precum este BPOC [7].

Pacienții cu bronșiectazii prezintă o heterogenitate impresionantă atât în etiologie, cât și în evoluția clinică [1, 8, 9]. O analiză sistematizată a etiologiei subiacente conform unui algoritm predeterminat, propusă în acest studiu, permite o abordare eficientizată economic a stabilirii diagnosticului și a conduitei la pacienții cu bronșiectazii la diferite etape de asistență medicală cu o gestionare mai bună a resurselor. Evoluția clinică a pacienților cu bronșiectazii este variabilă, unii pacienți prezentând puține simptome, alții fiind cu simptome zilnice care le afectează activitatea, calitatea vieții și au o pierdere progresivă a funcției pulmonare.

Conceptul de fenotipare, sub raportul tipului de inflamație, are ca și implicații practice posibile abordări terapeutice diferențiate și constituie în prezent o temă de analiză de mare interes [10]. Diferite manifestări clinice și funcționale, prezența inflamației sistemice și a comorbidităților, frecvența exacerbărilor, caracteristicile microbiologice sunt potențialii candidați în definirea unor fenotipuri ale bronșiectaziilor.

Aspergilozele apar în cadrul practicii pneumologice ca afecțiuni relativ rare, dar pacientul pulmonar cronic, inclusiv cel cu bronșiectazii, trebuie considerat ca și un pacient cu risc pentru asocierea infecției cu *Aspergillus*.

În Republica Moldova lipsesc date statistice referitoare la bronșiectazii, acești pacienți fiind incluși în grupul bolilor obstructive alături de bronșita cronică și BPOC. În studiul efectuat a fost confirmată supoziția unei ponderi mai mari a pacienților cu bronșiectazii postinfecțioase, datorită incidenței și prevalenței înalte a infecției

tuberculoase în Republica Moldova, care într-un număr important de cazuri au fost subestimate, iar acești pacienți în perioadele exacerbărilor infecțioase fiind testați doar pentru prezența sau absența *M.tuberculosis*, deși asocierea colonizării cu *P.aeruginosa* precum și cu specii de *Aspergillus* s-a dovedit a fi o cauză importantă de morbiditate și mortalitate, fapt dovedit și de alte studii [11-13].

Tratamentul antibacterian administrat empiric, pentru o durată insuficientă de timp și fără prelevarea testelor bacteriologice pe parcursul mai multor ani sunt constatări realiste, care argumentează necesitatea studierii profilului microbiologic la pacienții cu bronșiectazii. Cunoașterea profilului microbiologic ar permite evaluarea impactului la distanță a acestor acțiuni în scopul evidențierii rezistențelor bacteriene, fiind analizată existența unor corelații cu tratamentul administrat din momentul stabilirii diagnosticului, cu frecvența exacerbărilor și impactul acestora asupra declinului funcției pulmonare.

Creșterea presiunii în artera pulmonară, datorită vasoconstricției din hipoxie și distrucție a patului vascular, se poate dezvolta la pacienții cu bronșiectazii severe și cu o durată mai mare a bolii. Relativ puține studii bine sistematizate au analizat prevalența hipertensiunii pulmonare la pacienții cu bronșiectazii [14].

Importanța evaluării impactului bronșiectaziilor pentru sănătatea populației, cu indici epidemiologici în creștere constantă, subliniază necesitatea unui studiu complex cu aprecierea indicilor multidimensionali și a fenotipurilor corelați cu indicatorii de calitate a vieții, în vederea elaborării de noi strategii de diagnostic, de prognostic și de tratament pentru pacienții cu bronșiectazii.

Cuvinte cheie: bronșiectazii, etiologie, imagistică, *Pseudomonas*, fenotip, aspergiloză.

Domeniul de studiu: medicina internă, pulmonologie.

Scopul cercetării:

Evidențierea particularităților etiologice și fenotipice, corelate cu aspectele clinico-imagistice, funcționale și microbiologice, pentru elaborarea strategiei de conduită în bronșiectazii la adulți.

Obiectivele cercetării:

1. Determinarea profilului etiologic al bronșiectaziilor la adult.
2. Evidențierea spectrului microbiologic în bronșiectazii corelat cu *pattern*-ul funcțional și imagistic.
3. Evaluarea semnificației diagnostice și prognostice a metodelor imagistice în bronșiectazii.
4. Relevarea rolului abordării multidimensionale în conduita pacienților cu bronșiectazii, inclusiv prin aplicarea instrumentelor de severitate (BSI, FACED, E-FACED) și de evaluare a comorbidităților (BACI, Charlson).
5. Evaluarea impactului hipertensiunii pulmonare la pacienții cu bronșiectazii.
6. Evaluarea rolului unor markeri inflamatori în estimarea severității exacerbărilor și în evoluția bronșiectaziilor.
7. Evidențierea unor fenotipuri de bronșiectazii cu potențial rol în abordarea personalizată a pacientului cu bronșiectazii.

8. Evidențierea factorilor pentru o evoluție nefavorabilă a dilatărilor bronșice permanente de severitate diferită.

Metodologia cercetării științifice

Ipoteza de cercetare și *design*-ului cercetării au fost bazate pe obiectivele trasate pentru realizarea scopului prevăzut, cercetarea științifică fiind realizată consecutiv în 4 etape. Diagnosticul pozitiv de bronșiectazii a fost stabilit în baza semnelor imagistice identificate la HRCT torace, ulterior fiind aplicate teste suplimentare pentru stabilirea etiologiei bronșiectaziilor conform recomandărilor ghidului ERS și celor din Protocolul Clinic Național. A fost realizat un studiu complex observațional transversal descriptiv și analitic cu evaluarea unui lot de studiu care a inclus 448 pacienți consecutivi, pentru fiecare pacient fiind întocmită o fișă de anchetare înregistrând rezultatele examenelor clinice, paraclinice, ale scorurilor imagistice și ale indicilor multidimensionali calculați. Datele au fost analizate utilizând programele MS Excel 2016, TIBCO Statistica 12 și MedCalc (v 20.006).

Noutatea științifică a rezultatelor obținute

În baza studiului a fost constatată și sistematizată diversitatea etiologică a bronșiectaziilor la adulți (inclusiv formele rare), cu prezentarea caracteristicilor imagistice și a testelor paraclinice necesare pentru confirmare. Monitorizarea prin sputoculturi a scos în evidență tipurile și ponderea germenilor patogeni care colonizează căile aeriene, precum și spectrul rezistențelor bacteriene. În premieră a fost demonstrată semnificația testului rapid bazat pe imunocromatografie flux lateral (Aspergillus ICT IgG-IgM) în identificarea aspergilozelor pulmonare printre pacienții cu bronșiectazii. Prin analiza particularităților clinice, radiologice, microbiologice și funcționale au fost evidențiate fenotipuri de bronșiectazii, în vederea abordării personalizate a pacienților cu dilatări bronșice în Republica Moldova. A fost demonstrată valoarea aplicativă și prognostică a scorurilor imagistice și a indicilor multidimensionali în evaluarea severității bolii și impactul asupra calității vieții la pacienții cu bronșiectazii.

Rezultate principial noi pentru știință și practică

În baza studiului a fost demonstrată valoarea științifică a diverselor instrumente clinice și paraclinice în evaluarea multidimensională a pacienților cu bronșiectazii, a fost consemnat rolul unor markeri inflamatori în evaluarea severității exacerbărilor și au fost stabiliți predictorii evoluției nefavorabile în bronșiectazii. A fost elucidat spectrul comorbidităților și rolul lor prognostic și a fost demonstrată utilitatea interpretării modificărilor imagistice relevante pentru diagnosticul HTP și pentru leziunile de vase coronariene prin examenul HRCT torace, care vin să completeze implementarea unor strategii moderne de diagnostic și tratament țintit pentru anumite subpopulații de pacienți.

Semnificația teoretică

A fost elaborat un cadru conceptual și metodologic complex în plan analitic de explorare științifică și practică a problematicii heterogenității bronșiectaziilor. Conceptualizarea monitorizării pacientului cu bronșiectazii din perspectivă multidimensională a permis evidențierea unor corelații dintre etiologia bronșiectaziilor, manifestările imagistice, disfuncțiile ventilatorii și infecția cronică a căilor aeriene.

Analiza determinantelor responsabile de severitatea bolii, cu identificarea predictorilor pentru evoluția nefavorabilă, a permis elaborarea unui algoritm de diagnostic și de conduită, oferind direcții noi în ameliorarea îngrijirii pacienților cu bronșiectazii.

Valoarea aplicativă

Rezultatele studiului au fost aplicate pentru elaborarea algoritmilor de conduită, de diagnostic diferențial și de tratament al bronșiectaziilor, cu includerea acestora în protocoalele clinice naționale.

Aportul personal al autorului la elaborarea lucrării

Conceptul studiului, colectarea materialului clinic, selectarea metodelor de cercetare, elaborarea și completarea fișelor de anchetare pentru fiecare pacient, participarea nemijlocită la evaluarea diagnosticului clinic, analiza datelor anamnestice, indicarea și evaluarea testelor paraclinice pentru confirmarea aspergilozelor, calcularea scorurilor de severitate a bolii, a indicilor de comorbiditate, analiza statistică a tuturor materialelor acumulate și comentariul rezultatelor obținute au fost realizate de către autor. Evaluarea leziunilor imagistice identificate la HRCT torace, calcularea și evaluarea scorurilor imagistice pentru bronșiectazii și emfizem a fost efectuată de autor în comun cu medicul radiolog și consultantul științific. De asemenea, autorul a elaborat algoritmul de diagnostic și algoritmul de conduită prin prisma aspectelor etiologice, imagistice, funcționale, microbiologice și a fenotipurilor identificate în populația Republicii Moldova.

Implementarea rezultatelor studiului

Recomandările studiului sunt utilizate în procesul didactic de pregătire a cadrelor medicale la Disciplina de Pneumologie și Alergologie, în secția de ftiziopneumologie a IMSP IFP “Chiril Draganiuc” și secția de terapie generală cu alergologie a IMSP SCR “Timofei Moșneaga”. A fost creată o bază de date a pacienților cu bronșiectazii, care prin colaborare cu activitatea secției Consultative a IMSP Institutului de Ftiziopneumologie ”Chiril Draganiuc” poate servi ca bază pentru crearea unui Registru Național a pacienților cu bronșiectazii, iar monitorizarea pentru o perioadă mai îndelungată a acestor pacienți va asigura o continuitate a direcției de cercetare, cu evaluarea la distanță a efectelor implementării metodelor noi de diagnostic și de conduită.

Aprobarea rezultatelor științifice

Materialele tezei au fost prezentate și discutate la: Congresul ERS (Amsterdam, Olanda 2015); Conferința consacrată aniversării a 70-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu” (Chișinău, Republica Moldova, 2015); 1st World Bronchiectasis Conference (Hanover, Germania, 2016); al 24-lea Congres al Societății Române de Pneumologie (Brașov, România, 2016); Congresul ERS (Londra, Marea Britanie, 2016); IX Conferință Națională de Bronhologie (Oradea, România, 2017); Conferința științifică în cadrul marcării Zilei Mondiale a BPOC (Chișinău, Republica Moldova, 2016); Diagnosticul diferențial al tusei - Conferință organizată de Berlin-Chemie/Menarini (Chișinău, 2016); Conferința aniversară a IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga” la 200 ani de la fondare (Chișinău, Republica Moldova, 2017); Congresul ERS (Milano, Italia, 2017); 2-nd World Bronchiectasis Conference (Milano, Italia, 2017); Congresul ERS (Paris, Franța. 2018); Congresul

ISHAM (Amsterdam, Olanda, 2018); Conferința științifico-practică cu genericul „Este timpul”. (Chișinău, Republica Moldova, 2019); Conferință națională cu participare internațională "Bronhoscopia și ultrasonografia toracică – mijloace moderne de diagnostic și tratament în afecțiunile pleuro-pulmonare" (Chișinău, Republica Moldova, 2019); Conferința științifică în cadrul marcării Zilei Mondiale de luptă împotriva Bronhopneumopatiei Obstructive Cronice, cu genericul “Toți împreună să stopăm BPOC” (Chișinău, Republica Moldova, 2019); Congresul Național de medicină Internă (Călimănești-Căciulata, România, 2019); Seminar Științific ERS: The interaction between airways disease and bronchiectasis - An initiative of the EMBARC and SHARP CRCs (Barcelona, Spania, 2019); Congresul ERS (Madrid, Spania, 2019); Ședințele Societății de Spirologie din Moldova „VIAREMO” (Chișinău, Chișinău, Republica Moldova, 2019-2020); Congresul ERS (Online 2020); Al 26-lea Congres al Societății Române de Pneumologie Congres (România ,online, 2020); Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu” (Chișinău, Republica Moldova, 2020); Conferința de pneumologie INSPIR “Pneumologia altfel – progrese, previziuni și provocări contemporane” (online, Iași, România, 2021); 31-st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID, online, 2021); Conferința internațională "Interferențe în pneumologie. Patologia post-COVID episodul 2" (online, Iași, România, 2021); Conferința internațională "PNEUMOLOGIA ROMÂNEASCĂ DE O PARTE ȘI ALTA A PRUTULUI" (2021).

Publicații la tema tezei

Pe marginea tezei au fost publicate 67 de lucrări științifice, dintre care 28 de articole și 29 de teze, inclusiv 6 articole în reviste cu impact factor, 4 publicate în reviste științifice recenzate, inclusiv 5 articole fără coautori, 1 articol în culegeri naționale, 1 monografie, 1 lucrare metodică-didactică, 2 manuale și 2 protocoale clinice naționale, rezultatele științifice ale tezei au fost aprobate la 17 foruri științifice internaționale și la 11 foruri științifice naționale de specialitate.

Sumarul compartimentelor tezei

Teza este expusă pe 249 pagini de text de bază, procesate la calculator și include adnotări în limbile română, rusă și engleză, introducere, 6 capitole, concluzii generale, recomandări practice. Materialul iconografic conține 92 de tabele, 86 figuri.

CONȚINUTUL TEZEI

1. BRONȘIECTAZIILE LA ADULȚI – ASPECTE ETIOLOGICE, IMAGISTICE, MICROBIOLOGICE ȘI EVOLUTIVE (REVISTA LITERATURII)

Capitolul prezintă o sinteză a publicațiilor din literatura de specialitate cu evidențierea elementelor cheie în abordarea unui pacient cu bronșiectazii, în contextul schimbării viziunilor atât pentru metodele de diagnostic utilizate, cât și prin prisma abordării multidimensionale, gândită să combine evaluarea mai multor aspecte (clinice, funcționale, imagistice, microbiologice). Evaluarea indicilor multidimensionali permite o stratificare mai exactă a severității bolii, ceea ce va contribui la alegerea diferitor abordări terapeutice în managementul și prognosticului bolii.

Pornind de la diagnosticul pozitiv de bronșiectazii, tomografia computerizată permite evaluarea severității acestora prin identificarea *pattern*-urilor imagistice dominante, prin caracterizarea extinderii bronșiectaziilor (difuze sau localizate), precum și prin calcularea diferitor scoruri imagistice. Scorurile imagistice vin să simplifice și să sistematizeze informația vastă oferită de HRCT a toracelui, având rolul unui instrument în categorisirea pacienților în grupuri de severitate, care contribuie la identificarea fenotipurilor și ghidează managementul pacienților cu bronșiectazii.

Exacerbarea poate fi o modalitate de depistare a bolii, care în mod cert influențează prin frecvența și severitatea sa prognosticul pacientului cu bronșiectazii. Exacerbările rămân a fi considerate evenimente cu implicarea mai multor factori cauzali, iar identificarea subtipurilor de exacerbări este una din direcțiile de cercetare în bronșiectazii cu un impact major în alegerea tratamentului. Severitatea exacerbărilor și riscul sporit de infecții cu germeni multidrogrezistenți (MDR) sunt factori care influențează alegerea antibioticoterapiei.

Bronșiectaziile reprezintă o boală heterogenă și în același timp complexă, prin consecințele sale din persistența unui proces inflamator sistemic, care poate iniția sau agrava comorbiditățile, care la rândul lor pot interacționa în mod diferit sinergic, incidental sau ca și cauză a bronșiectaziilor. Sunt prezentate unele interacțiuni dintre factorii legați de gazdă (precum particularitățile sistemului imun) în corelație cu severitatea bolii, tipul germenilor care colonizează căile respiratorii și tipul răspunsului inflamator. A fost remarcat rolul identificării în rândurile pacienților cu bronșiectazii a subgrupurilor de pacienți cu susceptibilitate înaltă pentru infecție cronică cu *P. aeruginosa* sau pentru boli *Aspergillus*-asociate, pentru care se pot aplica mecanisme de prevenire și inițiere mai timpurie a tratamentului.

2. MATERIAL ȘI METODE DE INVESTIGARE

Elaborarea conceptului și *design*-ului cercetării a fost bazat pe obiectivele trasate pentru realizarea scopului prevăzut, cercetarea științifică fiind realizată în câteva etape.

În I-a etapă au fost analizate datele literaturii, fiind definite problemele care necesită rezolvare și creat conceptul de cercetare și *design*-ul studiului (figura 1).

Etapa II a inclus colectarea materialului de studiu, cu includerea pacienților cu bronșiectazii spitalizați sau consultați în cadrul IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” în perioada anilor 2014-2019, în baza căruia a fost realizat un studiu observațional transversal descriptiv și analitic. Lotul de studiu a inclus 448 pacienți consecutivi, pentru fiecare pacient a fost întocmită o fișă de anchetare care a inclus acuzele detaliate (prezența, caracterul și durata tusei cronice; prezența bronhoreei cronice; dispneea, fiind cuantificată prin scala mMRC), istoricul medical complet (durata bolii, rata exacerbărilor/an, tratamentul administrat anterior, infecțiile pulmonare severe în anamnezic), datele examenului fizic, testele de laborator, testele bacteriologice, datele obținute la fibrobronhoscopie, spirometrie, bodypletismografie, DLCO și rezultatele investigațiilor imagistice (radiografie, HRCT torace, EcoCG).

Datele obținute au fost utilizate atât pentru realizarea studiului descriptiv cu prezentarea caracteristicilor demografice, clinice, microbiologice, funcționale și imagistice ale pacienților incluși în studiu, cât și pentru constituirea subgrupurilor

(bazate pe etiologie, caracteristici bacteriologice, caracteristici imagistice) pentru realizarea studiului analitic prin evaluare comparativă a acestor subgrupuri cu analiza particularităților clinice, microbiologice, funcționale și imagistice, a corelațiilor posibile și identificarea fenotipurilor de bronșiectazii.

Etapa III a inclus monitorizarea pacienților colectați la etapa II, pentru o perioadă de 36 luni de la înrolare, prin realizarea unui studiu de cohortă cu evaluarea profilului evolutiv al pacienților în funcție de etiologie, severitatea bolii, severitatea scorurilor imagistice, a indicilor multidimensionali și a indicilor de comorbiditate, fiind identificați predictorii pentru letalitate.

Etapa IV a inclus elaborarea algoritmilor de diagnostic și conduită și a recomandărilor practice pentru pacienții cu bronșiectazii în baza fenotipurilor identificate, ținând cont de deficiențele de diagnostic și tratament atestate la diferite etape de asistență medicală în condițiile Republicii Moldova.

Diagnosticul pozitiv de bronșiectazii a fost stabilit în baza semnelor imagistice identificate la HRCT torace, ulterior fiind aplicate teste suplimentare pentru stabilirea etiologiei bronșiectaziilor conform recomandărilor ghidului ERS și celor din Protocolul Clinic Național [15, 16]. Acordul informat a fost obținut de la toți subiecții.

Criterii de includere: prezența bronșiectaziilor confirmate prin HRCT torace; vârsta ≥ 18 ani; acordul pacientului de a participa în studiu.

Criterii de excludere: pacienți cu bronșiectazii de tracțiune în cadrul pneumopatiilor interstițiale difuze; refuzul pacientului de a participa în studiu; pacienții cu fibroză chistică.

Fiecărui pacient i-a fost întocmită o fișă de anchetare care a inclus acuzele detaliate (prezența, caracterul și durata tusei cronice; prezența bronhoreei cronice; dispneea, fiind cuantificată prin scala mMRC), istoricul medical complet (durata bolii, rata exacerbărilor/an, tratamentul administrat anterior, infecțiile pulmonare severe în anamnezic), datele examenului fizic, testele de laborator, testele bacteriologice, datele obținute la fibrobronhoscopie, spirometrie, bodypletismografie, DLCO și rezultatele investigațiilor imagistice (radiografie, HRCT torace, EcoCG).

Cuantificarea severității bronșiectaziilor s-a efectuat prin aplicarea scorurilor imagistice validate: scorul mReiff (un scor simplificat de la scorul Reiff) [17], scorul Bhalla [18], scorul BRICS [19]. Cuantificarea severității emfizemului s-a efectuat prin aplicare scorului vizual Goddard [20]. Evaluarea anatomiei imagistice a vaselor mari endotoracice și a semnelor imagistice de HTP la HRCT torace s-a efectuat prin măsurarea diametrului aortei ascendente, aortei descendente, trunchiului arterei pulmonare, ramului drept și stâng ale arterei pulmonare. Datele au fost corelate cu semne de HTP identificate la ecocardiografie prin măsurarea PAPs la EcoCG.

Au fost calculați indicii multidimensionali care combină variabile clinice, funcționale, microbiologice și imagistice: BSI [21], FACED și E-FACED [22] pentru evaluarea severității și prognosticului bolii. Indicele de comorbiditate Charlson și indicele BACI (*Bronchiectasis Aetiology Comorbidity Index*) au constituit instrumentele pentru evaluarea ponderii diferitor comorbidități dar și a impactului acestora asupra ratei de supraviețuire [23, 24].

Pentru evaluarea calității vieții la pacienții cu bronșiectazii non-fibroză chistică a fost utilizat chestionarul original validat în limbile română și rusă *QOL-B (Quality of Life Questionnaire-Bronchiectasis)*.

Metode de prelucrare statistică

Pentru analiza datelor am utilizat programele TIBCO Statistica 12, MS Excel 2016 și MedCalc (v20.006). În funcție de ipotezele înaintate în obiectivele cercetării au fost selectate și aplicate instrumente moderne de prelucrare statistică care au inclus statistici descriptive, corelaționale și multivariate, analiza ROC, analiza de regresie logistică, analiza clusteriană, metoda Kaplan-Meier și modelul Cox.

Respectarea principiilor de etică a cercetării clinice

Studiul a fost aprobat de către Comitetul de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova (numărul de omologare nr.30 din 30/03/2015 și nr.18 din 21.11.2017).

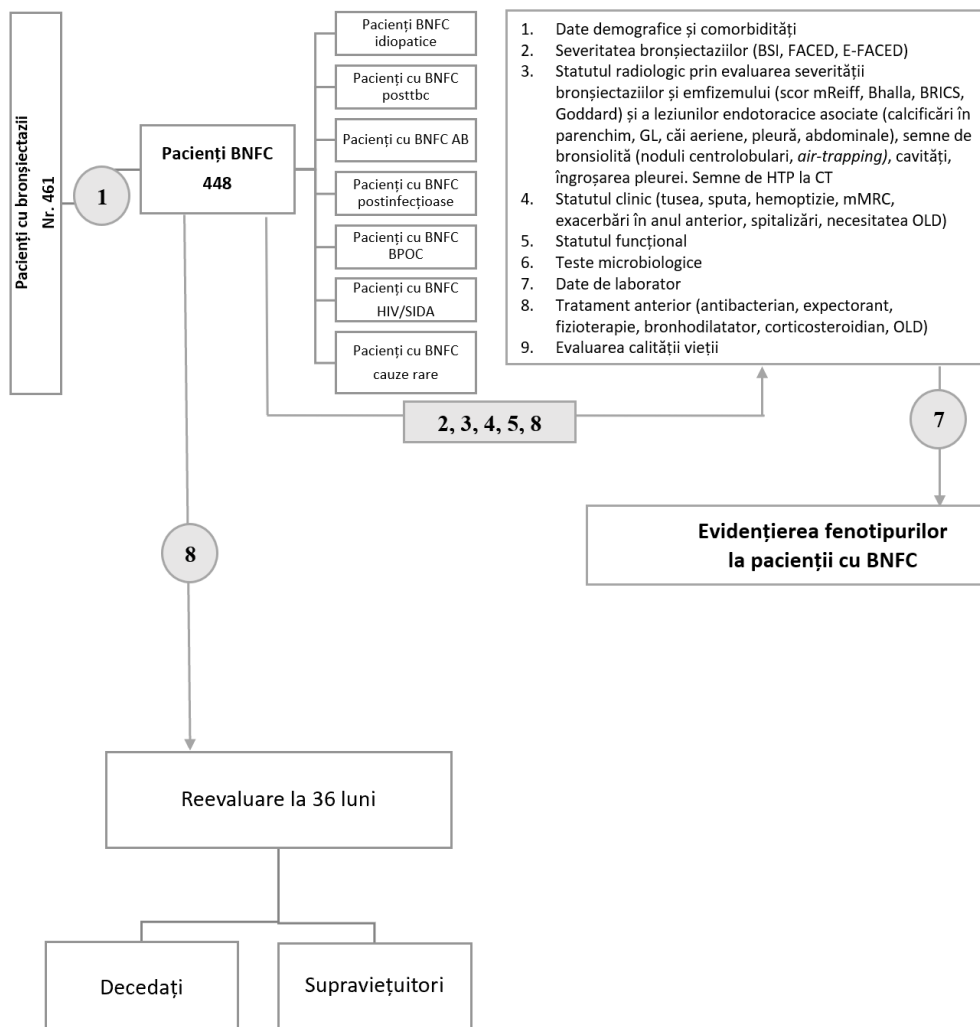


Figura 1 Design-ul studiului

3. ASPECTE ETIOLOGICE, CARACTERISTICI CLINICE, IMAGISTICE, MICROBIOLOGICE ȘI FUNCȚIONALE LA PACIENȚII CU BRONȘIECTAZII

3.1 Caracteristica generală a lotului de studiu

Caracteristicile demografice ale lotului de studiu (448 pacienți cu BNFC) sunt prezentate în tabelul 1. Predominarea subiecților de sex masculin (57%), vârstă peste 60 de ani (51%), mediul rural (53%), o pondere importantă a fumătorilor sunt printre caracteristicile demografice de bază (41%) ale lotului de studiu.

Tabelul 1 Caracteristici demografice ale lotului de studiu

Demografice	Număr absolut n = 448	% (95%CI)
Vârsta, ani		
< 60 ani	221	49% (44,3-53,8)
≥ 60 ani	227	51% (46,1-55,6)
Sex		
bărbați	255	57% (52,1-61,5)
femei	193	43% (38,4-47,8)
Mediu geografic		
urban	210	47% (42,4-51,8)
rural	238	53% (48,1-57,6)
Statut fumător		
nefumători	264	59% (54,2-63,5)
fumători curenți	111	25% (21-29,2)
ex-fumători	73	16% (12,7-19,8)
Deces timp de 36 luni de la includerea în studiu		
decedați	121	27% (22,9-31,3)
supraviețuitori	327	73% (68,6-77)

Studiul a pus în evidență diagnosticarea tardivă (tabelul 2) a pacienților cu BNFC, inclusiv a celor simptomatici, lipsa administrării atât a tratamentului medicamentos, cât și a tehnicilor de kinetoterapie la un număr foarte mare de pacienți.

În 278 cazuri (62%; 95%CI: 57,5-66,5) dintre cei 448 pacienți incluși în studiu, diagnosticul de bronșiectazii a fost stabilit pentru prima dată, fiind și o perioadă îndelungată de la apariția simptomelor până la confirmarea diagnosticului prin HRCT torace (mediana 8 ani (IQ 2-19)).

La evaluarea diagnosticului pacienților până la stabilirea prezenței bronșiectaziilor s-a observat atribuirea acestor bolnavi sub umbrela unui alt diagnostic, sau a bolii de bază cum este BPOC, AB, sechele posttuberculoase. Cel mai frecvent acești pacienți au fost catalogați cu bronșită cronică (30%; 95%CI: 25,7-34,2) sau cu BPOC (23%; 95%CI: 19,1-26,9). În 7% cazuri (95%CI: 4,6-9,4) rezolvarea lentă a pneumoniilor a condiționat efectuarea HRCT torace și identificarea bronșiectaziilor preexistente.

Evaluarea tratamentului utilizat până la includerea în studiu a determinat că doar 216 pacienți (48%; 95%CI:43,4-52,6) administrau tratament la domiciliu. Combinația salmeterol+fluticazonă a fost raportată de 73 pacienți (16%; 95%CI: 12,6-19,4). Expectorante și mucolitice administrau doar 86 pacienți (19%; 95%CI: 15,4-22,6). Măsuri de kinetoterapie și nebulizare cu soluție hipertona au raportat doar 32 pacienți

(7%; 95%CI: 4,6-9,4). Tratatamentul chirurgical pentru bronșiectazii a fost aplicat la 43 pacienți (9,5%; 95%CI: 6,7-12,2), dintre care doar într-un caz pulmonectomie, în celelalte fiind efectuate lobectomie sau segmentectomie.

Tabelul 2 Caracteristici demografice ale pacienților cu BNFC primar depistate și cu diagnostic prestabilit

	BNFC cu diagnostic prestabilit N=170	BNFC primar diagnosticate N=278	Testul Mann-Whitney U	p
Durata simptomelor, ani; mediana (IQ)	20 (9-34)	10 (4-20)	15175	p<0,0001
Durata de la apariția simptomelor până la confirmarea diagnosticului, ani mediana (IQ)	5 (2-15)	8 (2-19)	21059	p=0,05
Durata bolii, ani mediana (IQ)	6 (3-15)	-	-	-
Vârsta, ani mediana (IQ)	57,5 (46-64)	61 (52-68)	19484	p=0,001

Evaluarea particularităților clinice ale pacienților cu BNFC a pus în evidență o pondere mare a cazurilor cu dispnee severă (mMRC 3-4 - 65%), cu bronhoree (92%), cu un aspect purulent al expectorației (52%) și cu hemoptizie (25%) – tabelul 3.

Radiografia toracică este un instrument de primă intenție în depistarea afecțiunilor toracice, inclusiv și pentru bronșiectazii. Prin radiografie toracică a fost posibilă evaluarea leziunilor mai severe de căi aeriene, fiind cunoscută sensibilitatea și specificitatea mai joasă a metodei, în special pentru formele de o severitate ușoară sau moderată. Diagnosticul bronșiectaziilor poate fi suspectat la radiografia toracelui, care a demonstrat o sensibilitate de 83,9% (95%CI: 80,1-87,2) pentru semnul "șinelor de tramvai" și de 37,3% (95%CI: 31,2-43,7) pentru semnul opacităților inelare, dar pentru confirmare este necesar scanarea HRCT torace cu interpretare conform unor criterii radiologice uniforme și cu integrarea în mod obligatoriu a elementelor clinice de boală, în absența cărora diagnosticul de bronșiectazie este incomplet.

O mare parte dintre pacienți au prezentat o combinație a categoriilor morfologice clasice descrise de Reid [25] (cilindrice, varicoase sau chistice), care au putut fi clar delimitate la HRCT torace. A fost demonstrat rolul diagnostic al semnelor directe (funcție de severitatea dilatărilor bronșice, distribuția acestora), precum și al semnelor de însoțire identificate la HRCT torace în stabilirea etiologiei bronșiectaziilor (în special, grupul BR etiologiei rare). Au fost identificate și un șir de complicații (emfizem pulmonar, pleurezii, empiem, pneumotorace, fibrotorace, atelectazii, "plămân distrus").

Tabelul 3 Caracteristici clinice, paraclinice ale lotului de studiu (N=448)

Caracteristici	N=448	%	95% CI
Nr. exacerbări			
≤ 2 exacerbări/an	279	62%	57,5-66,5
≥3 exacerbări/an	169	38%	33,5-42,5
Nr. internări/an			
< 2 internări/an	240	54%	49,3-58,6
≥2 internări/an	208	46%	41,3-50,6
Nr. adresări AMU/an pentru agravarea simptomelor din bronșiectazii			
0 adresări/an	329	73%	68,8-77,1
1-3 adresări/an	95	21%	17,2-24,7
>3 adresări/an	24	6%	3,8-8,1
IMC, <i>kg/m²</i> , mediana (IQ)	24,1 (20,76–28,45)	24,1 (20,76–28,45)	
≤18,5	64	14%	10,7-17,2
>18,5-25	192	43%	38,4-47,5
25-29,9	108	24%	20-27,9
≥30	84	19%	15,3-22,6
SaO ₂ , % mediana (IQ)	94 (91-96)	94 (91-96)	
≥96%	140	31%	26,7-35,2
90-95%	237	53%	48,3-57,6
<90%	71	16%	12,6-19,3
Tuse uscată	34	8%	5,4-10,5
bronhoree	414	92%	89,4-94,5
Spută, <i>ml/24 ore</i>			
În exacerbări mediana (IQ), <i>ml</i>	30 (20-50)	30 (20-50)	
Spută			
Caracter mucos	32	7%	4,6-9,3
Caracter mucopurulent	149	33%	28,6-37,3
Caracter purulent	233	52%	47,3-56,6
Hemoptizie	114	25%	20,9-29
Dispnee, mMRC	3 (2-4)	3 (2-4)	
mMRC 1	27	6%	3,8-8,1
mMRC 2	117	26%	21,9-30
mMRC 3	180	40%	35,4-44,5
mMRC 4	113	25%	20,9-29
Hipocratism digital	27	6%	3,8-8,1
Semne ale sindromului de hiperinflatie			
• percutor	134	30%	25,7-34,2
• auscultativ (diminuarea murmurului vezicular)	215	48%	43,3-52,6

Ponderea diferitor semne de însoțire în bronșiectazii identificate la radiografie este arătată în tabelul 4, iar a celor identificate la HRCT torace în tabelul 5.

Tabelul 4 Modificările evidențiate la radiografia toracelui în BNFC (N=448)

	Număr absolut n = 448	% (95%CI)
Bronșiectazii		
Semnul șinelor de tramvai	376	84% (80,6-87,3)
Opacități inelare	90	20% (16,2-23,7)
Aspect de rozete	217	48% (43,3-52,6)
Nivel hidro-aeric în interiorul opacităților inelare	37	8% (5,4-10,6)
Bronșiectazii		
Localizate	255	57% (52,4-61,5)
Difuze	193	43% (38,4-47,5)
Bilaterale	372	83% (79,5-86,4)
Unilaterale	76	17% (13,5-20,4)
Leziuni asociate la pacienții cu BNFC		
Sindrom de hiperinflație	277	62% (57,5-66,4)
Atelectazii segmentare, lobare	103	23% (19,1-26,8)
Fibrotorace	87	19% (15,3-22,6)
Colecție lichidiană pleurală	45	10% (7,2-12,7)
Calcificarea pleurei	12	3% (1,4-4,5)
Pneumotorace	1	0,2% (0-0,6)
Hidropneumotorace	1	0,2% (0-0,6)
Plămân distrus	11	2% (0,7-3,2)
Traheomegalie	3	0,7% (0-1,4)

Tabelul 5 Caracteristici imagistice ale pacienților cu BNFC obținute prin examen HRCT torace (N=448)

	Număr n = 448 (%)	95% CI
Bronșiectazii		
Bronșiectazii		
Cilindrice izolat	134 (30 %)	25,7-34,2
Varicoase și cilindrice	73 (16 %)	12,6-19,4
Saculare, varicoase, cilindrice	241 (54%)	49,4-58,6
Bronșiectazii		
Localizate	255 (57%)	52,4-61,5
Difuze	193 (43%)	38,4-47,6
Unilaterale	76 (17%)	13,5-20,5
Bilaterale	372 (83%)	79,5-86,5
Leziuni asociate la pacienții cu BNFC		
Bronșiolită		
Noduli centrolobulari difuz răspândiți	231 (51%)	46,3-55,6
Noduli centrolobulari localizați	140 (31%)	26,7-35,2
	91 (20%)	16,3-23,7
Semne de emfizem		
Emfizem		
Centrolobular	303 (67%)	62,6-71,3
Panacinar	238 (53%)	48,3-57,6
Panacinar	59 (13)	9,9-16,1
Paraseptal	156 (35%)	30,6-39,4
Bulos	56 (12%)	9-15
Intervenții chirurgicale cu înlăturarea segmente/lobi/plămân		

Lobectomie/segmentectomie	42 (9%)	6,3-11,6
Pulmonectomie	1 (0,2%)	0-0,6
Atelectazii segmentare, lobare		
Cirotizare lob	113 (25%)	21-29
Leziuni de trahee		
Traheomegalie	3 (0,7%)	0-1,4
Diverticuli traheali multipli	90 (20%) 53 (12%)	16,3-23,7 9-15
Leziuni pleurale asociate		
Îngroșarea pleurei viscerale apical		
Dreapta	311 (69%)	64,7-73,3
Stânga	305 (68%)	63,7-72,3
Fibrotorax	153 (34%)	29,6-38,4
Colecție lichidiană pleurală	45 (10%)	7,2-12,8
Calcificarea pleurei		
dreapta	33 (7%)	4,6-9,4
stânga	24 (5%)	3-4
Calcinatate		
Prezența calcinatelor	217 (48%)	43,4-52,6
Parenchim pulmonar	136 (30%)	25,7-34,2
GL	76 (17%)	13,5-20,5
Parahilari dreapta	59 (13%)	9,9-16,1
Parahilari stânga	35 (8%)	5,5-10,5
Paratraheali	40 (9%)	6,3-11,6
Infracarinali	23 (5%)	3-7
Perete bronșic	125 (28%)	23,8-32,2
Pericard	1 (0,2%)	0-0,06
Ficat	25 (6%)	3,8-8,2
Splină	15 (3%)	1,4-4,5



Figura 2 *Pattern-ul distribuției difuze a bronșiectaziilor*

Pacient 26 ani cu BR idiopatice. Secțiuni axiale efectuate la diferite nivele (A-D) au pus în evidență prezența tuturor categoriilor morfologice de bronșiectazii (tubulare, varicoase, chistice), difuz răspândite cu o predilecție pentru câmpurile medii și centrale, ilustrând semnele imagistice care le caracterizează ("inel cu pecete", "șine de tramvai"). Remarcăm și prezența semnelor de emfizem paraseptal (A, B – săgeți negre) și a bulilor emfizematoase (D – săgeți albe).

Spectrul tulburărilor funcționale în lotul de studiu a fost dominat de defectul funcțional obstructiv (atestat la 81% prin diminuare VEMS și la 90% prin diminuare MMEF₂₅₋₇₅, care traduce obstrucția de căi mici), defectul restrictiv fiind semnalat în 10% cazuri. Fenomenul de *air-trapping* a fost atestat în 43% cazuri - tabelul 6.

Tabelul 6 Disfuncții ventilatorii la pacienții cu BNFC (N=448)

Defectul funcțional		Modificarea parametrilor funcționali	Nr. cazuri (%)	95%CI
Defect funcțional obstructiv	Obstrucție	↓ VEMS/CVF	265/448 (59%)	54,4-63,5
	Obstrucție de căi aeriene centrale	↓ VEMS	361/448 (81%)	77,4-84,6
		↓ VEMS ușoară	122/361 (34%)	29,6-38,4
		↓ VEMS medie	157/361 (43%)	38,4-47,6
		↓ VEMS severă	82/361 (23%)	19,1-26,9
	Obstrucție la nivelul căilor aeriene de calibru mic	↓MMEF ₂₅₋₇₅	405/448 (90,4%)	87,7-93,1
Fenomenul de <i>air-trapping</i>	↑VR și CPT↔	176/406 (43,3%)	38,7-47,9	
Fenomenul de hiperinflație	↑VR și ↑ CPT	155/406 (38,1%)	33,6-42,6	
Defect funcțional restrictiv	Restricție constatată la spirometrie	↓CVF și ↑ VEMS/CVF	46/448 (10%)	7,2-12,8
	Restricție constatată la bodypletismografie	↓CPT și VEMS/CVF ↔	7/406 (1,7%)	0,5-2,9
Defect funcțional mixt	Tulburări funcționale mixte	↓CPT și ↓ VEMS/CVF	2/406 (0,5%)	0-1,1
Capacitatea de difuziune a gazelor	Alterarea difuziunii prin membrana alveolo- capilară	↓DLCO	314/395 (79%)	75,2-82,8
Saturația cu oxigen a sângelui	Saturația cu oxigen a sângelui periferic	≥96%	140/448 (31%)	26,7-35,3
		↓SaO ₂	308/448 (69%)	64,7-73,3
		90-95%	237/308 (77%)	73,1-80,9
		<90%	71/308 (23%)	19,1-26,9

Examenul microbiologic s-a practicat pe prelevatele de spută și LBA, la necesitate efectuate însămânțări ale lichidului pleural (tabelul 7). Examenul microbiologic a permis identificarea germenilor în 65% cazuri, cu un procentaj de 75% pentru germenii fără rezistențe sau rezistență pe o singură clasă de antibacteriene și de 22% pentru germenii MDR (*P.aeruginosa* cu cea mai mare pondere 72%, 38/53 cazuri). Prelevatele de la fibrobronhoscopie (tabelul 8) au sporit rata pozitivității pentru

MBT (2 cazuri) și NTM (1 caz); dar s-a redus rata evidențierii bacteriilor, probabil legat de efectuarea fibrobronhoscopiei, de regulă, după câteva zile de antibioticoterapie.

Tabelul 7 Germenii identificați în sputoculturi (N=292)

Agentul patogen	n	%	95%CI
<i>P.aeruginosa</i>	74	25	20-30
<i>P.aeruginosa</i> + <i>M. tuberculosis</i>	2		
<i>P.aeruginosa</i> + <i>Aspergillus</i>	5		
<i>K.pneumoniae</i>	39	13	9,1-16,8
<i>S.aureus</i>	20	7	4-9,9
<i>H.influenzae</i>	16	5	2,5-7,5
<i>E.coli</i>	14	5	2,5-7,5
<i>S.pneumoniae</i>	9	3	1-4,95
<i>Acinetobacter spp.</i>	3	1	0-2,1
<i>M.catarrhalis</i>	7	2	0,3-3,6
<i>Neisseria spp.</i>	10	3	1-4,95
<i>S.heamolyticus</i>	18	6	3,2-8,7
<i>Proteus mirabilis</i>	4	1	0-2,1
<i>S.viridans</i>	30	10	6,5-13,4
<i>Aspergillus spp.</i>	7	2	0,2-3,6
<i>M. tuberculosis</i>	22	7,5	4,5-10,5
<i>M.chelonae</i>	1	0,3	0-0,9
<i>M.kansasii</i>	1	0,3	0-0,9
<i>Candida spp.</i>	128	44	38,3-49,7

P.aeruginosa a fost cel mai frecvent izolat germene patogen (25% cazuri), reprezentând un factor de risc pentru forme severe de boală și o deteriorare mai importantă a funcției pulmonare. La toți pacienții cu bronșiectazii a fost constatată disfuncția ventilatorie obstructivă importantă (semnificativ mai pronunțată la pacienții cu *P.aeruginosa* și *Aspergillus*, la care s-au remarcat și cele mai severe manifestări imagistice). Analiza univariată a identificat ca și factori de risc pentru colonizarea cronică cu *P.aeruginosa*:

- cirotizarea de lob sau segment (OR – 5,1; 95%CI 2,9-8,9; p<0,0001);
- bronșiectazii chistice (OR – 3,1; 95%CI 2,9-8,9; p=0,0003);
- hemoptizia (OR – 2,3; 95%CI 1,34-4,1; p=0,003);
- durata simptomelor, ani (OR – 1,02; 95%CI 1,01-1,05; p<0,0001).

Prezența bronșiectaziilor chistice deși în analiza univariată a prezentat corelație cu prezența colonizării cu *P.aeruginosa*, în modelul regresiei logistice a fost eliminat din model (Nagelkerke R²=0,18; p<0,0001; test Hosmer & Lemeshow=0,68):

- cirotizarea de lob sau segment (OR – 3,7; 95%CI 1,98-6,81; p<0,0001);
- bronșiectazii chistice (OR – 0,67; 95%CI 0,3-1,3; p=0,26);
- hemoptizia (OR – 1,99; 95%CI 1,1-3,6; p=0,02);
- durata simptomelor, ani (OR – 1,02; 95%CI 1,01-1,05; p=0,004).

Tabelul 8 Spectrul germeilor identificați prin însămânțarea aspiratului bronhoalveolar la pacienții cu BNFC (N=52)

Agentul patogen	n	%	95%CI
<i>P.aeruginosa</i>	21	40	26,7-53,3
<i>K.pneumoniae</i>	8	15	5,3-24,7
<i>S.aureus</i>	3	6	0-12,4
<i>H.influenzae</i>	2	4	0-9,3
<i>S.pneumoniae</i>	1	2	0-5,8
<i>M.catarrhalis</i>	2	4	0-9,3
<i>S.heamolyticus</i>	2	4	0-9,3
<i>S.viridans</i>	5	10	1,8-5,8
<i>M. tuberculosis</i>	8	15	5,3-24,7

Stabilirea etiologiei bronșiectaziilor în lotul de studiu s-a reușit în 70% cazuri (347 pacienți), în 30% (95%CI: 25,7-34,2) cazuri BR fiind considerate idiopatice și este prezentată în tabelul 9.

Tabelul 9 Structura etiologică a BNFC în lotul de studiu (N=448)

Etiologia BNFC	N=448	%	%, CI
Idiopatică	134	30	25,7-34,2
BPOC	81	18	14,5-21,6
PostTB	92	20	16,8-24,3
Postinfecțioase	66	15	11,5-18
Astm bronșic	16	4	1,9-5,3
Imunodeficit dobândit HIV	15	3	1,7-5,0
Cauze rare de BNFC	44	9	7,1-12,6
Cauze rare de BNFC	N=44	%	%, CI
Sindrom Swyer-James	9	2,0	8,5 – 32,4
ABPA	6	1,3	3,5 - 23,8
Dischinezie ciliară primară	5	1,1	2 - 20,7
Sindrom Williams-Campbell	5	1,1	2 - 20,7
Sindrom Mounier-Kuhn	3	0,7	0 - 14,3
Artrită reumatoidă	3	0,7	0-14,3
Postiradiere	3	0,7	0 - 14,3
Deficit de alfa-1 antitripsină	2	0,4	0 - 10,7
NTM	2	0,4	0 - 10,7
Anomalie traheobronșică	2	0,4	0 - 10,7
Imunodeficiență înăscută (boala Bruton)	1	0,2	0 - 6,7
Aspirație corp străin	1	0,2	0 - 6,7
Colită ulcerosă nespecifică	1	0,2	0 - 6,7
Reflux gastro-esofagian	1	0,2	0 - 6,7

3.1.1 Caracteristici ale pacienților cu forme rare de BNFC

În studiu au fost identificate și forme etiologice rare ale BNFC, toți pacienții (n=44) fiind primar diagnosticați conform etiologiei la etapa includerii în studiu, pentru unii dintre ei fiind găsite și soluții terapeutice (eliminarea corpului străin, terapie intravenoasă substitutivă cu imunoglobuline) – tabelul 9. Dintre formele rare de bronșiectazii cea mai mare pondere a avut-o sindromul Swyer-James-MacLeod (9 cazuri). S-au identificat 6 cazuri cu ABPA, fiind remarcate particularitățile imagistice ale distribuției bronșiectaziilor, titrul înalt de IgE totale și sensibilizarea la *Aspergillus*. Printre malformațiile anatomice au fost identificate 5 cazuri cu sindrom Williams-Campbell, 3 cazuri cu sindrom Mounier-Kuhn, 1 caz cu bronhie traheală, 1 caz cu malformație adenomatoidă chistică. Bolile genetice au fost demonstrate la 5 pacienți cu dischinezie ciliară primară, 2 pacienți cu deficit de alfa-1 antitripsină și 1 pacient cu boala Bruton. Deși raportate într-un număr mare în special în țările din America, dar și în unele țări Europene, ponderea bronșiectaziilor determinate de NTM în lotul nostru a fost foarte mică (0,4% - 2 cazuri), atribuindu-se tot la categoria celor rar întâlnite în populația Republicii Moldova.

3.2 Caracteristici ale pacienților cu bronșiectazii funcție de etiologie

Conform rezultatelor obținute pentru analiza particularităților bronșiectaziilor funcție de etiologie au fost definite următoarele particularități clinice pentru cele 7 grupuri etiologice (tabelul 10):

- cei mai tineri pacienți au fost în grupul pacienților cu BR asociate HIV/SIDA (34 ani; IQ 29-45 ani), urmate de grupul BR forme rare (47,5 ani; IQ 36-65 ani), iar cei mai vârstnici au fost reprezentați de grupul BR asociate BPOC (63 ani; IQ 58,75-70 ani);
- conform severității dispneei cuantificată prin scala mMRC cel mai sever grad de dispnee a fost determinat în grupul BR asociate BPOC, demonstrând diferențe statistice semnificative cu toate celelalte grupuri etiologice ($p < 0,0001$), cel mai ușor grad de dispnee a fost apreciat în grupul BR postinfecțioase;
- fumătorii au fost cei mai numeroși în grupul BR asociate BPOC constituind 90,1%, o pondere mai mare a fumătorilor a fost remarcată în grupurile BR asociate HIV/SIDA (53,3%), BR postTB (44,6%) și BR postinfecțioase (28,8%), atingând pragul de diferențe statistică ($p < 0,05$) cu celelalte grupuri (BR idiopatice – 20,9%, BR etiologii rare - 22,7%);
- hemoptizia a fost remarcată cu o frecvență mai mare a în grupul BR postinfecțioase (37,9%) și BR postTB (34,8%).

Trăsăturile imagistice diferențiate pentru diverse grupuri etiologice (tabelul 11) au fost:

- conform numărului de lobi implicați cel mai mare număr de lobi afectați de bronșiectazii s-a atestat în grupul BR etiologii rare și grupul BR idiopatice, demonstrând diferențe statistice semnificative față de grupurile BR asociate BPOC, BR postTB și BR postinfecțioase (KW 33,63; df=6; $p < 0,0001$).

- BR localizate într-un număr mai mare s-au identificat în grupul BR postTB (20,7%) și în grupul BR postinfecțioase (24,2%), care au prezentat diferențe statistice semnificative cu celelalte grupuri etiologice.
- cirotizarea segmentară/lobară a fost mai frecvent întâlnită în grupul BR postTB (35,9%), BR etiologii rare (29,5%), BR idiopatice (27,6%).

Semne imagistice de emfizem pulmonar au fost determinate cu cea mai mare pondere în grupul BR asociate BPOC (91,4%), cu diferențe statistice față de toate celelalte grupuri (tabelul 11) cu excepția BR etiologii rare unde la fel s-a remarcat un număr important de pacienți cu emfizem (79,5%). Emfizemul a fost mai puțin identificat în grupurile BR asociate HIV/SIDA (33,3%) și BR postinfecțioase (47%).

Testele funcționale pulmonare au demonstrat diferențe statistice semnificative între grupurile etiologice. Astfel, o deteriorare mai puțin severă a funcției pulmonare s-a remarcat în grupul pacienților cu BR asociate AB, iar grupul BR asociate BPOC, demonstrând o funcție pulmonară sever deteriorată cu diferențe statistice semnificative față de celelalte grupuri. Pentru VEMS cele mai mici valori au fost observate în grupul BR asociate BPOC (mediana 38,5%; IQ 28-46,9%) și grupul BR etiologii rare (mediana 40,8% IQ 28,8-56%), care au prezentat diferențe statistice cu celelalte grupuri (KW 36,58; df=6; p=0,0000002). Cele mai mari valori ale VEMS au fost determinate în grupul BR postinfecțioase (mediana 60,5% IQ 39-83,6%) și BR asociate AB (mediana 58,5% IQ 39,9-93,3%).

De remarcat, valori foarte reduse pentru $MMEF_{25-75}$ în toate grupurile etiologice, cea mai mică valoare fiind înregistrată în grupul BR etiologii rare (mediana 17,15%; IQ 13,6-51%), demonstrând diferențe cu toate celelalte grupuri (KW 32,69; df=6; p<0,0001).

Evaluarea calității vieții prin chestionarul *QOL-B* în toate grupurile etiologice a pus în evidență cele mai mici scoruri pentru domeniile "activitate fizică" și "sănătate". S-au atestat diferențe dintre grupul BR asociate BPOC care au prezentat un scor mai mic pentru domeniul "activitate fizică", pentru domeniul "impactul bolii" și diferențe statistice față de celelalte grupuri etiologice.

Tabelul 10 Caracteristici funcție de etiologia BNFC (N=448)

	BR idiopatice¹ n=134	BR asociate BPOC² n=81	BR postTB³ n=92	BR postinfecțioase⁴ n=66	BR asociate AB⁵ n=16	BR asociate HIV/SIDA⁶ n=15	BR etiologii rare⁷ n=44	p
Durata simptomelor, ani	15 ^{6,7} (5-28)	10 ^{6,7} (6-20)	13 ^{6,7} (6-24,5)	10,5 ^{6,7} (5-25)	12,5 ⁶ (6-22)	2 ^{1,2,3,4,5,7} (2-3)	21,5 ^{1,2,3,4,6} (11-35)	KW 39,7; df=6; p<0,0001
Durata de la apariția simptomelor până la diagnostic, ani	6 ⁶ (2-19)	10 ^{3,6} (4-19)	5 ^{2,6,7} (2-15)	7 ⁶ (2-12)	9 ⁶ (3,5-19,5)	2 ^{1,2,3,4,5,7} (0-2,75)	12,5 ^{3,6} (3-24,5)	KW 21,1; df=6; p=0,001
Vârsta, ani	60 ^{2,6,7} IQ 52-66	63 ^{1,3,4,5,6,7} IQ 58,75-70	61 ^{2,6,7} IQ 53-68	55 ^{2,6} IQ 45-64	57 ^{2,6} IQ 53-64,5	34 ^{1,2,3,4,5,7} IQ 29-45	47,5 ^{1,2,3,4,5,6} IQ 36-65	KW 49,54; df=6; p<0,001
Femei	79 59% ^{2,3,7}	6 7,4% ^{1,3,4,5,6,7}	37 40,2% ^{1,2}	34 51,5% ²	9 56,2% ²	5 33,3% ²	23 52,3% ^{1,2}	p<0,05
Fumători	28 20,9% ^{2,3,6}	73 90,1% ^{1,3,4,5,6,7}	41 44,6% ^{1,2,4,7}	19 28,8% ^{2,3}	4 25% ²	8 53,3% ^{1,2,7}	10 22,7% ^{2,3,6}	p<0,05
IMC, kg/m ² mediana (IQ)	25,7 ^{3,6} (21,2-29,3)	24,2 ^{3,6} (20,4-29,5)	22,5 ^{1,2,4,5,6} (20,1-25,6)	25,2 ^{3,6} (21,9-28,4)	25,7 ^{3,6} (23,9-34,8)	17,4 ^{1,2,3,4,5,7} (16,1-19,6)	24 ⁶ (22,1-28,4)	KW 45,84; df=6; p<0,001
Nr. exacerbări/an	2 (IQ 2-3)	2 (IQ 2-3)	2 (IQ 1-3)	2 (IQ 1-3)	2,5 (IQ 2-3,5)	2 (IQ 2-3)	2 (IQ 1,25-3)	KW 4,4; p=0,57
Nr. internări/an	1 (IQ 1-2)	1 (IQ 1-2)	1,5 (IQ 1-2)	1 (IQ 1-2)	1,5 (IQ 1-2)	2 (IQ 1-2)	2 (IQ 1-2)	KW 8,9; p=0,11
Cantitatea de spută/24h, ml	30 IQ 20-50	20 IQ 17,5-50	30 IQ 20-50	30 IQ 20-50	30 IQ 15-50	50 IQ 30-75	50 IQ 12,5-57,5	KW 10,23; df=6; p=0,1
mMRC, mediana (IQ)	3 ² (2-3)	3 ^{1,3,4,5,6} (3-4)	3 ² (2-3)	2,5 ^{2,6,7} (2-3)	3 ² (2-3)	3 ^{2,4} (3-4)	3 ⁴ (2-3,5)	KW 28,1; df=6; p<0,0001
Hemoptizie	31 (23,1%) ^{3,4}	13 (16%) ^{3,4}	32 34,8% ^{1,2,5}	25 (37,9%) ^{1,2,5}	1 (6,2%) ^{3,4}	5 (33,3%) ³	10 (22,7%)	p<0,05
Infecție cronică <i>P.aeruginosa</i>	24 (17,9%) ⁴	11 (13,6%)	14 (15,2%)	4 (6,1%) ^{1,7}	0	0	9 (20,5%) ⁴	p<0,05

Variabilele analizate au fost prezentate ca și valori procentuale sau ca și mediane cu intervalul dintre cuartile (IQ). Notă: cu ^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7} sunt notate grupele între care s-au depistat diferențe semnificative în urma analizei comparative multiple (p<0,05).

Tabelul 11 Caracteristici imagistice funcție de etiologia BNFC (N=448)

	BR idiopatice¹ n=134	BR asociate BPOC² n=81	BR postTB³ n=92	BR postinfecțioase⁴ n=66	BR asociate AB⁵ n=16	BR asociate HIV/SIDA⁶ n=15	BR etiologiei rare⁷ n=44	p
Nr de lobi implicați	4 ^{2,3,4,7} (3-6)	4 ^{1,7} (2-5)	4 ^{1,7} (2-5)	3 ^{1,7} (2-5)	4 ⁷ (2-5,5)	4 (3-6)	6 ^{1,2,3,4,5} (4-6)	KW 33,63; df=6; p<0,0001
Bronșiectazii localizate la HRCT torace	11 8,2% ^{3,4}	3 3,7% ^{3,4}	19 20,7% ^{1,2,7}	16 24,2% ^{1,2,7}	1 6,2%	1 6,7%	3 6,8% ^{3,4}	p<0,05
Cirotizare segment/lob	37 27,6% ²	12 15% ^{1,3,4,7}	33 35,9% ^{2,4,5}	12 18,2% ^{2,3}	1 6,2% ³	5 33,3%	13 29,5% ²	p<0,01
Calcificări în parenchimul pulmonar	29 21,8% ³	17 21,2% ³	65 70,7% ^{1,2,4,5,6,7}	15 22,7% ³	2 12,5% ³	7 46,7% ³	1 6,7% ³	p<0,0001
Calcificări la nivelul pereților bronșici	38 28,6% ³	25 31,2%	39 42,1% ^{1,4,5,6,7}	12 18,2% ³	2 12,5% ³	2 13,3% ³	7 15,9% ³	p<0,05
Diverticuli traheali	29 21,6% ⁴	19 23,5% ⁴	26 28,3% ⁴	7 10,6% ^{1,2,3}	1 6,2%	0	8 18,2%	p<0,05
Semne imagistice de emfizem pulmonar	88 65,7% ^{2,6}	74 91,4% ^{1,3,4,5,6}	59 64,1% ^{2,4,6}	31 47% ^{2,3,7}	11 68,7% ^{2,6}	5 33,3% ^{1,2,3,5,7}	35 79,5% ^{4,6}	p<0,05
Semne imagistice de fibrotorace	34 25,4% ^{3,7}	25 30,9% ^{3,6}	48 52,2% ^{1,2,4,6}	21 31,8% ^{3,6}	5 31,2%	1 6,7% ^{2,3,4,7}	19 43,2% ^{1,6}	p<0,05
Segmentectomie/ lobectomie	13 9,7% ²	2 2,5% ^{1,3,4}	15 16,3% ²	8 12,1% ²	1 6,2%	1 6,7%	3 6,8%	p<0,05

Variabilele analizate au fost prezentate ca și valori procentuale sau ca și mediane cu intervalul dintre cuartile (IQ). Notă: cu ^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7} sunt notate grupele între care s-au depistat diferențe semnificative în urma analizei comparative multiple (p<0,05).

3.3 Caracteristici ale pacienților cu BNFC în funcție de gen

În studiul nostru s-a remarcat un număr mai mare de pacienți cu BNFC de gen masculin 57% (255/448), iar predominarea genului feminin s-a determinat în grupul BR asociate AB (56%; 9/16) și în grupul BR idiopatice (59%, 79/134). Diferențe statistice semnificative conform etiologiei și genului s-au determinat doar pentru BR idiopatice ponderea cărora a constituit 40,9% pentru femei și 21,6% pentru bărbați ($\chi^2=19,5$; $p<0,0001$) și pentru BR asociate BPOC cu o rată de 3,1% la femei și 29,4% la bărbați ($\chi^2=51,2$; $p<0,0001$).

Conform duratei simptomelor nu au fost înregistrate diferențe dintre bărbați și femei (12 ani (IQ 5-22 ani) vs 15 ani (6-27,2 ani); $p=0,17$), dar se atestă o diferență conform ponderii pacienților diagnosticați primar cu bronșiectazii. Astfel că, la includerea în actualul studiu diagnosticați primar cu BR au fost - 70,6% bărbați (180/255) și 50,8% femei (98/193); $p<0,0001$.

Printre manifestările clinice s-au atestat diferențe în severitatea dispneei cuantificată prin scala mMRC, care a demonstrat o severitate mai mare a dispneei în rândul bărbaților ($p=0,0001$). Iar la femei s-a înregistrat o bronhoree mai importantă în perioada exacerbărilor ($p=0,02$), cuantificată prin cantitatea de spută expectorată în 24 ore. Conform tipurilor morfologice de bronșiectazii s-a atestat o pondere mai mare a bronșiectaziilor cilindrice la bărbați - 36,1% față de femei - 21,8% ($\chi^2=10,7$; $p=0,001$) și o pondere mai mare a BR chistice la femei 60,6% vs bărbați - 48,3% ($\chi^2=6,3$; $p=0,01$).

Testele funcționale pulmonare au demonstrat diferențe statistice semnificative pentru toți parametrii analizați, o hipoxemie mai severă în grupul bărbaților, dar și o diminuare mai severă a volumelor pulmonare la spirometrie, și o majorare mai importantă a VR și CPT la bodypletismografie. Femeile au avut o pondere mai mare în grupul pacienților cu o funcție pulmonară păstrată (18,1% vs 7,5%, $\chi^2=11,6$; $p=0,0007$), iar *pattern*-ul obstructiv fiind mai frecvent la bărbați (82,4% vs 70,5%, $\chi^2=8,8$; $p=0,002$). *Pattern*-ul restrictiv mai frecvent întâlnit la femei (11,6% vs 8,8%) nu a atins un prag de diferență statistică ($\chi^2=0,47$; $p=0,4$).

Identificarea *P.aeruginosa* în sputocultură în perioada exacerbărilor a fost într-un număr mai mare în rândul femeilor cu diferențe statistice semnificative (20,7% vs 13,3%; $\chi^2=4,3$; $p=0,03$), iar la evaluarea cazurilor identificate cu colonizare cu *P.aeruginosa* nu s-a atins un prag de semnificație statistică, deși femeile au avut o pondere mai mare față de bărbați (16,6% vs 11,8%; $\chi^2=2,1$; $p=0,06$).

3.4 Profilul microbiologic corelat cu manifestările clinice, disfuncțiile ventilatorii, *pattern*-ul imagistic, etiologia și calitatea vieții la pacienții cu bronșiectazii

Corelația dintre profilul microbiologic identificat la pacienții cu BNFC și grupurile etiologice, precum și cu spectrul disfuncțiilor ventilatorii s-a efectuat prin împărțirea lotului general de BNFC (448 pacienți) în 5 grupuri:

1. Lotul A – 204 pacienți (45%) la care în sputocultură au crescut germeni considerați a fi parte componentă a microflorei orofaringiene și cei la care s-a determinat lipsa creșterii în sputocultură

2. Lotul B – 67 (15%) pacienții identificați cu *P.aeruginosa*
3. Lotul C – 120 (27%) pacienții identificați cu germeni patogeni cu excepția *P.aeruginosa*
4. Lotul D – 31 (7%) pacienții cu infecție *Aspergillus spp.*
5. Lotul E – 26 (6%) pacienții identificați cu *M.tuberculosis sau NTM.*

În loturile analizate pacienții din lotul B (*P.aeruginosa*) erau simptomatici de mai mult timp comparat cu celelalte loturi (18 ani; IQ 10-34,3 ani), fiind diferențe statistic semnificative. Cea mai scurtă perioadă cu simptome fiind în lotul E (5 ani; IQ 2-12 ani), care la fel au prezentat diferențe statistic semnificative. Și pacienții cu infecție cu *Aspergillus* au fost simptomatici o perioadă mai mare (15 ani; IQ 5-21,7 ani), dar au prezentat diferențe semnificative doar cu lotul B și E.

Conform numărului de exacerbări pe parcursul ultimului an s-a identificat un număr mai mare de exacerbatori frecvenți (≥ 2 exacerbări pe an) în toate loturile, cu cea mai mare pondere a acestora în lotul B - 91% (61/67) și cea mai mică în lotul E – 53,8% (14/26), ambele loturi prezentând diferențe statistic semnificative cu celelalte în care ponderea exacerbatorilor frecvenți a fost de 77%. Comparăția conform mediei numărului de exacerbări a determinat rezultate similare, cu cele mai mari valori pentru lotul B (2; IQ 2-3,75) și lotul D (3 IQ 2-3) și cele mai mici pentru lotul E (2; IQ 1-2), testul KW=13,7; p=0,004.

În toate loturile tabloul imagistic a fost dominat de bronșiectazii cu distribuție bilaterală (83%, 372/448) și difuz răspândite (88%, 394/448). Cel mai frecvent BR unilaterale au fost determinate în lotul E (30,8%, 8/26), urmate de lotul C (18,3%, 22/123) și lotul A (18,1%, 37/204). Cea mai mare pondere a BR localizate a fost în lotul E (23%, 8/26) și cea mai mică în lotul B (6%, 4/67). Conform *pattern*-ului imagistic evaluat funcție de tipul morfologic de BR, în toate loturile s-a atestat predominarea *pattern*-ului chistic, cea mai mare pondere fiind observată în lotul E (83,9%, 26/31) și lotul B (74,6%, 50/64). Extinderea BR cu implicarea mai multor lobi, fiind la fel un marker de severitate, a fost mai importantă în lotul B și lotul D cu o mediană de 6 pentru lotul B (IQ 4-6) și o mediană de 5 pentru lotul D (IQ 3-6).

S-au determinat valori mai mari ale scorurilor imagistice mReiff și Bhalla în lotul B și lotul D, demonstrând diferențe statistic semnificative față de celelalte loturi (KW=43,9; p<0,0001 pentru scorul mReiff și KW=51,13, p<0,0001 pentru scorul Bhalla). Astfel că, în lotul B mediana scorului mReiff a fost de 6 (IQ 4-6), iar în lotul D de 5 (IQ 3-6), celelalte loturi au avut o mediană de 4 (IQ 2-5). O mediană de 15 a scorului Bhalla în lotul B și C, iar în loturile A, C, E mediana a fost ≤ 10 .

Semne imagistice de bronșiolită cu prezența nodulilor centrolobulari și cu distribuție tip "ram înmugurit" au fost înregistrate la 52% (231/448), în lotul A 49% (99/203), în lotul B 63% (42/67), în lotul C 46% (55/120), în lotul D 48% (15/31), în lotul E 77% (20/26). Bronșiolita localizată la nivelul unui lob sau segment a fost demonstrat într-un număr mai mic de cazuri în toate loturile: lotul A – 21,6% (44/204), lotul B – 10,4% (7/67), lotul C 20% (24/120), lotul D 25,8% (8/31), lotul E – 30,8% (8/26). Bronșiolita difuz răspândită a fost constatată cu o pondere importantă în lotul B – 52,2% (35/67) și lotul E – 46,2% (12/26). În celelalte loturi s-a observat o pondere

similară sub 30%: lotul A – 27% (55/207), lotul C – 25,8% (31/120), lotul D – 22,6% (7/31).

Conform distribuției loturilor funcție de etiologia BR au fost semnalate diferențe statistice semnificative ($\chi^2=73,77$; DF=24; $p<0,0001$). Pentru lotul E cea mai mare pondere au avut-o BR postTB (65,4%; 17/26), aceștia fiind pacienții cu recidive ale tuberculozei, dar și cele 2 cazuri de NTM anterior au fost în tratament pentru TB pulmonară. Celelalte forme etiologice au avut o pondere mai mică sub 10%.

3.5 Infecția cu fungi din genul *Aspergillus* la pacienții cu bronșiectazii

3.5.1 Caracteristica lotului de pacienți cu BNFC și aspergiloză pulmonară cronică

În lotul de studiu din 448 pacienți cu BNFC aspergiloza pulmonară cronică (APC) a fost identificată la 27 pacienți (6%, 95%CI 3,8-8,1).

Pacienții cu BR, care au dezvoltat aspergiloză pulmonară cronică, au prezentat un număr mai mare de lobi afectați de BR, o pondere mai mare a bronșiectaziilor chistice, o severitate mai mare a scorurilor imagistice (mReiff, Bhalla, Goddard, BRICS), valori mai mici ale hemoglobinei și trombocitoză. Aspergiloza pulmonară cronică forma fibrozantă a fost cea mai frecvent identificată (63%).

Cea mai mare parte dintre pacienți (85%; 95%CI: 81,7-88,3) au fost primar diagnosticați cu aspergiloză la momentul includerii în studiu, iar ponderea mare a pacienților cu forma fibrozantă a APC este consecința diagnosticării tardive și progresării formelor cavitare în lipsa unui tratament antifungic și chirurgical. Prezența *fungus ball* s-a identificat în 18 cazuri (67%; 95%CI: 49,2-84,7), în 4 dintre aceste cazuri fiind localizarea micetomului în interiorul bronșiectaziilor chistice

Etiologia posttuberculoasă (OR 2,39; 95%CI 1,03-5,57; $p=0,04$), prezența cavitațiilor restante sau a BR chistice (OR 5,27; 95%CI 1,94-14,3; $p=0,001$) au fost identificați ca și factori de risc, iar IMC identificat ca și factor protectiv (OR 0,91; 95%CI 0,84-0,99; $p=0,01$) pentru dezvoltarea aspergilozei pulmonare cronice atât în analiza univariată cât și în modelul regresiei logistice.

Monitorizarea pe parcursul a 36 luni a pacienților cu APC a pus în evidență o rată de letalitate ridicată. Au decedat 10/27 pacienți (37%; 95%CI: 18,8-55,2), în mare parte pacienți tineri, vârsta medie fiind $56,1\pm 12,6$ ani.

3.5.2 Rolul testului rapid imunocromatografic *Aspergillus* ICT IgG-IgM (flux lateral) în identificarea aspergilozelor la pacienții cu bronșiectazii.

Pentru evaluarea rolului testului rapid imunocromatografic *Aspergillus* ICT IgG-IgM (flux lateral) în identificarea aspergilozelor la pacienții cu BNFC au fost testați 90 pacienți cu BNFC. Diagnosticul pozitiv de aspergiloză s-a bazat pe criteriile clinice, imagistice, histologice, sputoculturi, nivelul seric al IgG anti *A. fumigatus*. Testul a prezentat o sensibilitate de 75% și o specificitate de 98,38%, ceea ce permite recomandarea acestui test pentru identificarea pacienților cu aspergiloze în rândul pacienților cu BNFC.

3.6 Exacerbările în bronșiectazii. Rolul biomarkerilor inflamatori în evidențierea exacerbărilor pneumonice.

Lotul de studiu s-a remarcat printr-o pondere mare a pacienților considerați exacerbatori frecvenți (≥ 2 exacerbări/an) - 78% cazuri (95%CI: 74,2-81,8) prezentând peste 2 exacerbări, dintre care minim una cu necesitate de spitalizare. Ca și factori de risc pentru exacerbări frecvente în analiza regresiei logistice univariate s-au determinat: scala de dispnee mMRC, IMC, numărul de lobi afectați, scorul mReiff, scorul Bhalla, indice de comorbiditate BACI, VEMS, SaO₂, culturi pozitive pentru *P.aeruginosa*. Includerea factorilor de risc identificați în analiza univariată în modelul regresiei logistice multivariat a determinat ca și factori de risc independenți doar 3 factori:

- scala de dispnee mMRC OR 1,7; 95%CI: 1,24-2,34; p=0,001
- IMC OR 1,04; 95%CI: 1,01-1,09; p=0,04
- *P.aeruginosa* OR 2,9; 95%CI: 1,17-7,23; p=0,02.

Evaluarea pacienților cu BNFC în perioada exacerbărilor a identificat o pondere mare a exacerbărilor de tip pneumonic (43%); analiza subgrupurilor de pacienți cu exacerbări pneumonice și non-pneumonice a identificat unele diferențe statistic semnificative. Conform scorurilor imagistice s-au apreciat diferențe doar pentru scorul Bhalla care a prezentat valori mai mari în grupul pacienților cu exacerbări pneumonice (p=0,02). Diabetul zaharat și anemia au fost înregistrate mai frecvent în grupul pacienților cu exacerbări pneumonice.

Markerii inflamatori (proteina C reactivă și numărul de leucocite) au prezentat diferențe statistic semnificative cu valori mai mari pentru grupul exacerbărilor pneumonice de bronșiectazii *versus* grupul exacerbărilor non-pneumonice și lipsa diferențelor conform numărului de trombocite și vitezei de sedimentare a hematiilor. Analiza ROC a determinat o putere discriminativă slabă în diferențierea dintre exacerbările pneumonice și non-pneumonice, atât pentru proteina C reactivă, cât și pentru numărul de leucocite, ceea ce argumentează necesitatea efectuării radiografiei toracelui în perioada exacerbărilor pentru identificarea cazurilor complicate prin pneumonii.

4. ASPECTE IMAGISTICE LA PACIENȚII CU BRONȘIECTAZII

4.1 *Pattern*-uri imagistice în bronșiectazii

Paleta foarte variată a leziunilor imagistice identificate la HRCT torace la pacienții cu BNFC impune căutarea unor modele radiologice (*pattern*-uri) care ar permite identificarea unor categorii de pacienți cu trăsături similare, cu implementarea ulterioară a acestora în găsirea unor soluții terapeutice. Conform categoriei morfologice dominante vizualizate la HRCT torace am constatat și în lotul nostru trei tipuri de modele radiologice de bronșiectazii: cilindrice, varicoase și chistice.

Evaluarea *pattern*-ului imagistic dominant la pacienții cu BNFC comportă semnificație clinică: dispneea mai severă, bronhoreea mai importantă, caracterul purulent al sputei, hemoptizia au fost trăsături clinice dominante în grupul pacienților cu *pattern* chistic.

P.aeruginosa fiind identificat cu cea mai mare pondere la pacienții cu *pattern* chistic argumentează necesitatea unei monitorizări mai riguroase a sputoculturilor și a

tratamentului kinetoterapeutic. Indicii multidimensionali (BSI, FACED, E-FACED) au prezentat valori statistice semnificativ mai mari în grupul pacienților cu *pattern* chistic.

S-a constatat o pondere mai mare a *pattern*-ului chistic în grupul bronșiectaziilor idiopatice și celor posttuberculoase, iar a *pattern*-ului cilindric în grupul BR asociate BPOC și BR asociate astmului. Sindromul obstructiv, prezent în toate *pattern*-urile, fără diferențe statistice semnificative pentru afectarea căilor aeriene mici argumentează necesitatea tratamentului bronhodilatator în toate *pattern*-urile, iar diminuarea mai severă a VEMS în grupul *pattern*-ului chistic sugerează necesitatea unei evaluări mai frecvente a parametrilor funcționali în acest grup.

Hemoptizia este un simptom care ar sugera o afectare mai severă, inclusiv morfologică. Astfel că proporția pacienților cu hemoptizie în lotul *pattern*-ului chistic a fost statistic mai mare comparat cu celelalte 2 *pattern*-uri – 33,2% vs 19,2% vs 17,2%. La fel s-a înregistrat o pondere mai mare pacienților cu infecție cu *P.aeruginosa* în grupul cu *pattern* chistic, comparat cu celelalte două – 22,8% vs 13,7% vs 6,7%.

Repartiția grupelor etiologice funcție de *pattern*-ul imagistic a identificat diferențe statistice semnificative ($\chi^2=53,15$; DF=12; $p<0,0001$). *Pattern*-ul chistic a avut o pondere importantă comparat cu alte etiologii în grupul BR idiopatice (33,6%) și postTB (22,8%) comparat cu celelalte etiologii unde ponderea a fost sub 20%. *Pattern*-ul chistic s-a dovedit a fi ca și *pattern* dominant în majoritatea grupurilor etiologice, cu excepția BR asociate astmului, BR asociate BPOC, BR asociate HIV/SIDA unde *pattern*-ul dominant a fost cel cilindric.

4.2 Rolul scorurilor imagistice

În lotul nostru de studii am evaluat scorurile imagistice mReiff, Bhalla, BRICS, Goddard funcție de severitatea acestora, și am analizat corelația dintre scoruri precum și corelația acestora cu markerii clinici, cu testele funcționale pulmonare și germenii patogeni identificați. Conform scorului mReiff cea mai mare pondere o au pacienții cu o severitate ușoară (scor sub 6 puncte - 53%), iar conform scorului Bhalla cei cu o severitate moderată (53%), fiind mai mică și ponderea celor cu un scor mai sever 9% vs 15% conform scorului mReiff.

Severitatea scorurilor imagistice a prezentat diferențe semnificative în diverse grupuri etiologice de BR. Atât scorul mReiff, cât și scorul Bhalla și scorul BRICS au prezentat cele mai mari valori în grupul BR etiologii rare, prezentând diferențe statistice semnificative cu celelalte grupuri etiologice. Scorul Goddard a demonstrat cele mai mari valori în grupul BR asociate BPOC (9 puncte; IQ 4,7-13,25), dar de menționat un grad sever de emfizem și în grupul BR etiologii rare (6 puncte; IQ 3,5-14). BR asociate BPOC cuantificate prin scorul mReiff după severitate se plasează pe ultimul loc, mai des asociind totuși BR cilindrice, dar cuantificarea prin scorul Bhalla le cuantifică în grupul celor severe prin leziunile asociate BR. Scoruri mici imagistice s-au atestat în grupul BR asociate AB. BR postTB au demonstrat scor imagistic mai mare pentru scorul Bhalla. S-a observat o corelație bună dintre scorul mReiff și Bhalla ($r=0,78$, $p<0,05$).

4.3 Rolul diagnostic și prognostic al semnelor imagistice de HTP la examenul prin HRCT torace la pacienții cu BNFC

Lotul pacienților cu HTP (BR-HTP) a inclus 137 cazuri (30,6%) și au prezentat o valoare PAPs peste 35 mmHg. Pacienții cu BR din lotul BR-HTP au prezentat o medie de vârstă mai mare, un număr mai mare de exacerbări și internări pe an, o disfuncție ventilatorie mai severă dominată de *pattern*-ul obstructiv, având și o pondere mai mare a fumătorilor, cu IF mai ridicat. În lotul BR-HTP s-au înregistrat scoruri imagistice mai mari de cuantificare a emfizemului (scorul Goddard) și BR (scorul mReiff), precum și a celor care apreciază ambele tipuri de leziuni (bronșiectazii și emfizem) cum sunt scorul BRICS și scorul Bhalla. În lotul BR-HTP s-au constatat valori mai mari ale indicilor BSI, FACED, E-FACED.

Pentru estimarea rolului predictiv pentru HTP al parametrilor măsurați la examen CT (diametrele vaselor: DAP, DAPD, DAPS, DAoD, DAoA; DAP/DAoA; DAP/DAoD) s-a aplicat analiza ROC, cu identificarea valorii critice pentru sensibilitatea și specificitatea maximă. Rezultatele obținute sunt prezentate în figura 3. Calcularea ariei de sub curbă (AUC) a demonstrat cea mai mare acuratețe în prezicerea HTP pentru DAP (0,815), urmată de raportul DAP/DAoA (0,776), raportul DAP/DAoD (0,737), DAPS (0,735), DAPD (0,715).

Măsurarea diametrelor vaselor pulmonare și aortei au demonstrat o specificitate înaltă și sensibilitate bună pentru identificarea cazurilor care asociază hipertensiune pulmonară, diametrul trunchiului arterei pulmonare (cu un prag >29,8 mm) s-a dovedit a fi cel mai bun indice în acest scop.

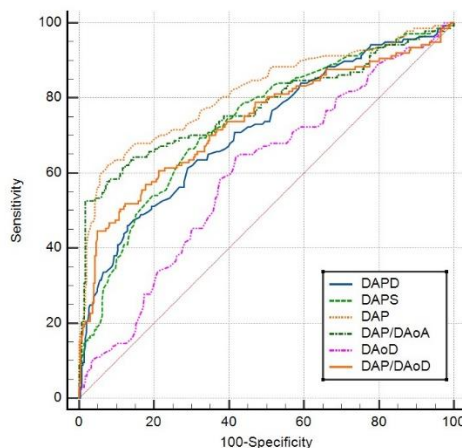


Figura 3 Curbele ROC pentru DAP, DAPD, DAPS, DAoD, DAP/DAoA, DAP/DAoD în diagnosticul HTP

5. EVALUAREA MULTIDIMENSIONALĂ A PACIENȚILOR CU BRONȘIECTAZII

5.1 Indici multidimensionali în evaluarea bronșiectaziilor: aplicabilitate, relevanță clinică

Indicii multidimensionali de severitate (BSI, FACED), deși prezintă diferențe în cuantificarea severității bolii cu un grad de coincidență de 25%, permit identificarea formelor severe de boală cu risc sporit de deces, fiind evidențiate diferențe statistice

semnificative între curbele de supraviețuire Kaplan-Meier funcție de severitatea indicilor (figura 5).

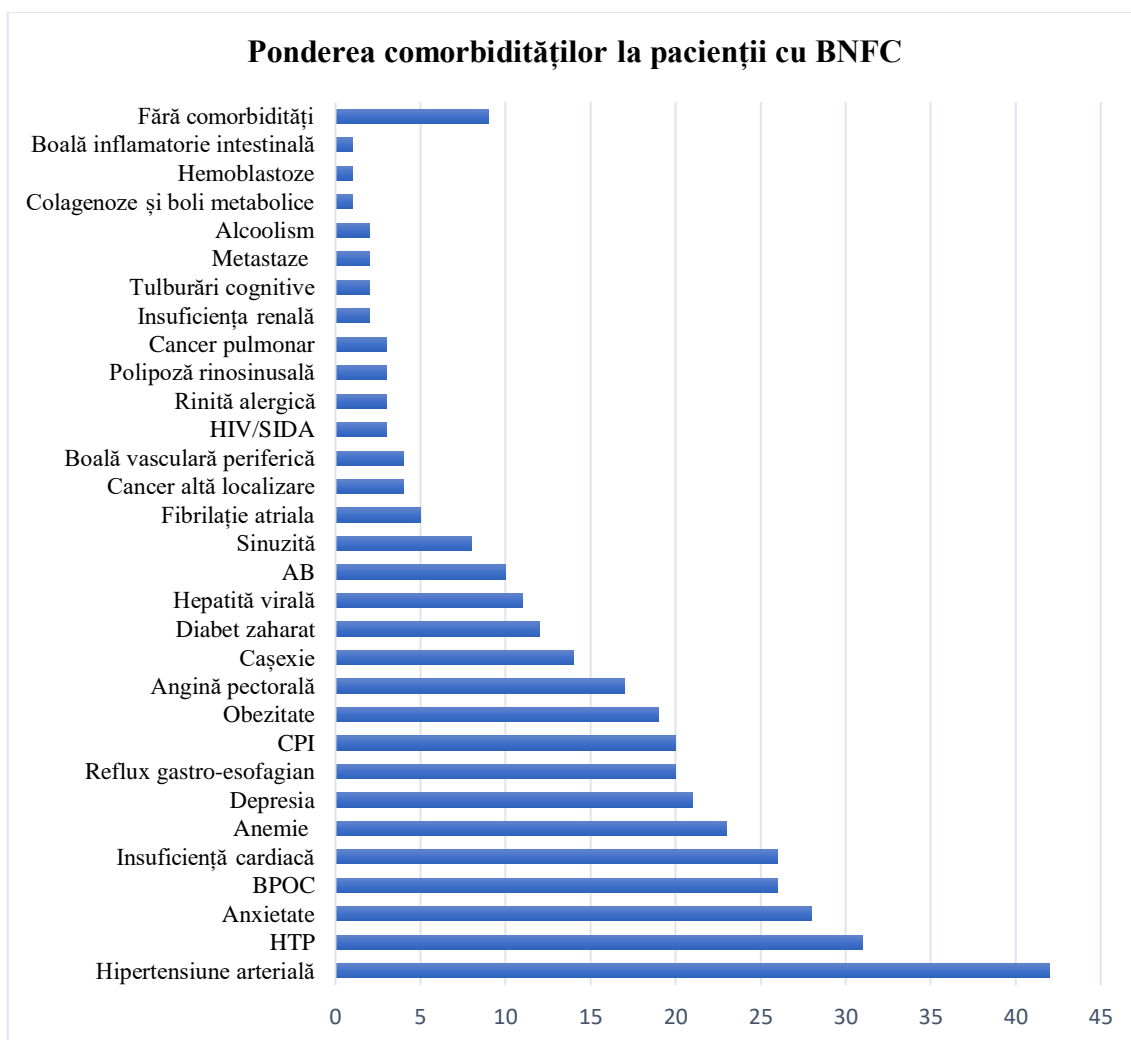


Figura 4 Ponderea comorbidităților identificate la pacienții cu BNFC

Conform BSI cea mai mare pondere (80%) a avut-o grupul BR severe, urmat de BR moderate (16%) și BR ușoare (4%). Iar conform indicelui FACED, formelor severe le-a revenit doar 20%, iar FACED moderat și ușor câte 40%. Conform E-FACED cea mai mare pondere au avut-o formele moderate 54%, urmate de forme ușoare 27% și severe 19%. Distribuția pe grupe de severitate pentru BSI, FACED, E-FACED a evidențiat diferențe statistic semnificative.

Indicii BSI și FACED au prezentat o corelație bună, statistic semnificativă demonstrând un indice de corelație Spearman $r=0,76$; $p<0,0001$ (95% CI 0,718-0,796) și indice de corelație Kendall Tau 0,62; $p<0,0001$ (95% CI 0,572-0,657). Indicii E-FACED și FACED au prezentat o corelație excelentă, statistic semnificativă demonstrând un indice de corelație Spearman $r=0,96$; $p<0,0001$ (95% CI 0,95-0,96).

5.2 Comorbidități în bronșiectazii și impactul acestora asupra letalității

În analiza univariată Cox a hazardului proporțional dintre cele 30 de comorbidități (figura 4) identificate la pacienții cu BNFC 18 au fost asociate cu o mortalitate crescută în bronșiectazii. Analiza multivariată Cox a hazardului

proporțional cu includerea comorbidităților, care au prezentat asociere cu decesul în analiza Cox univariată a identificat ca și predictorii independenți pentru deces doar 3 comorbidități: HTP (HR 1,7; 95%CI: 1,17-2,7; p=0,006); BPOC (HR 1,66; 95%CI: 1,08-2,6; p=0,01) și infecția HIV (HR 4,9; 95%CI: 2,37-10,1; p<0,0001).

Pentru evaluarea impactului comorbidităților asupra severității bolii, dar și a rolului predictiv al acestora, în special la pacienții multimorbizi au fost calculați indici de comorbiditate indicele BACI (mediana 3 puncte; IQ 0-7,5 puncte) și indicele Charlson (mediana 2 puncte; IQ 1-3,5 puncte), care au demonstrat o corelație bună între ei (r=0,6; p<0,0001).

5.3 Predictorii evoluției nefavorabile a BNFC

S-a atestat o rată de letalitate de 27% (121 cazuri) pentru o perioadă de monitorizare de 36 luni de la includerea în studiu a pacienților cu BNFC (N=448). Statistica descriptivă a pus în evidență diferențe semnificative (p≤0,05) dintre caracteristicile pacienților decedați și cele ale pacienților rămași în viață în timpul perioadei de monitorizare.

Factorii de risc pentru deces

Construirea curbelor Kaplan–Meier și aplicarea logrank testului pentru evidențierea diferențelor de supraviețuire a diverselor grupuri, reprezintă un prim pas al analizei univariate (figura 5). Variabilele supuse analizei au fost cele sugerate de profilul pacientului decedat și ratele specifice de deces. Durata supraviețuirii, fiind rezultanta unui complex de factori a fost completată cu analiza riscului proporțional (modelul Cox), care sugerează care dintre elementele clinice sau paraclinice care caracterizau profilul pacienților influențează supraviețuirea acestora.

Conform grupelor etiologice ponderea pacienților decedați a fost mai mare în grupurile BR asociate HIV/SIDA, BR asociate BPOC. Curba de supraviețuire Kaplan-Meier conform grupelor etiologice (figura 5) demonstrează diferențe statistice semnificative între grupe (Logrank test 58,2; df=6; p<0,0001), cele mai mari rate de deces fiind în grupul BR asociate HIV/SIDA (80%; 12/15 pacienți) și BR asociate BPOC (42%, 34/81 pacienți). Cea mai mică rată de deces au înregistrat grupul BR asociate AB (6,2%, 1/16 pacienți). Grupul BR postTB (26,1%, 24/92 pacienți), BR etiologii rare rare (25%, 11/44 pacienți) BR idiopatice (20,1%, 27/134 pacienți) și postinfecțioase (18%, 12/66 pacienți)) au avut rate similare de deces.

Conform genului s-a remarcat o pondere mai mare a deceselor la bărbați (36%, 91/255) *versus* femeii (15%; 30/193). Curba de supraviețuire Kaplan-Meier (figura 5) redă o șansă de supraviețuire mai mare în lotul femeilor. Logrank testul confirmă probabilitatea de supraviețuire semnificativ mai mică la bărbați (p<0,0001), cu HR 2,31 (95%CI: 1,61-3,32).

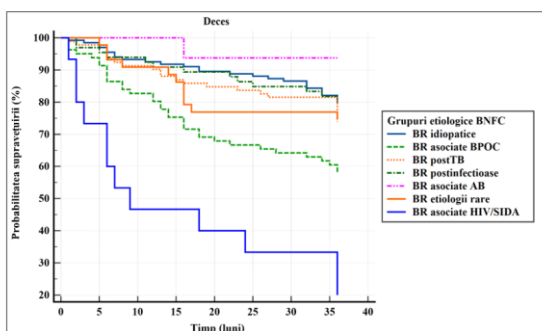
În urma analizei univariate factorii care au prezentat diferențe semnificativ între supraviețuitori față de cei care au decedat au fost introduși într-un model de regresie proporțională a riscului de tip Cox pentru a identifica predictorii independenți ai supraviețuirii la 3 ani de la includerea în studiu (tabelul 12). Analiza multivariată a demonstrat care sunt variabilele cu efect independent asupra mortalității (tabelul 12). Vârsta înaintată, dispneea severă (mMRC), colonizarea cu *P.aeruginosa*, istoric de exacerbări pneumonice, micșorarea DLCO și SaO₂ redusă s-au dovedit a fi predictorii

independenți pentru deces (tabelul 12). Genul feminin și IMC crescut în analiza multivariată s-au dovedit a fi factori de protecție.

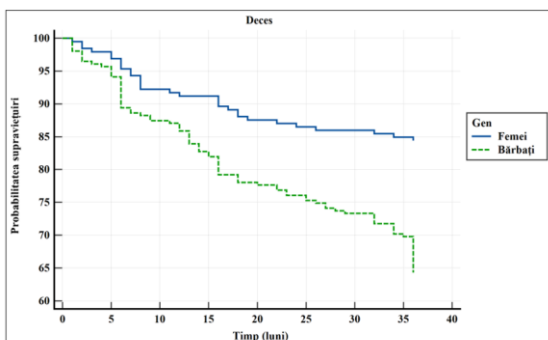
Analiza de univariată COX a determinat o capacitate predictivă pentru deces pentru toți indicii multidimensionali (BSI, FACED, E-FACED) și pentru indice de comorbiditate BACI:

- BSI (RR 1,18; 95%CI 1,12-1,24; $p < 0,0001$);
- FACED (RR 1,44; 95%CI 1,29-1,61; $p < 0,0001$);
- E-FACED (RR 1,41; 95%CI 1,27-1,57; $p < 0,0001$);
- BACI (RR 1,14; 95%CI 1,1-1,18; $p < 0,0001$).

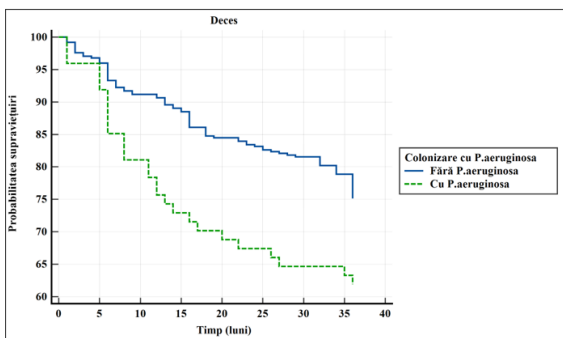
Analiza multivariată Cox a identificat ca și factori independenți predictivi pentru deces indicele BSI (HR 1,08; 95%CI: 1,01-1,17; $p = 0,03$), indicele FACED (HR 1,18; 95%CI: 1,01-1,39; $p = 0,04$) și indicele de comorbiditate BACI (HR 1,11; 95%CI: 1,07-1,15; $p < 0,0001$).



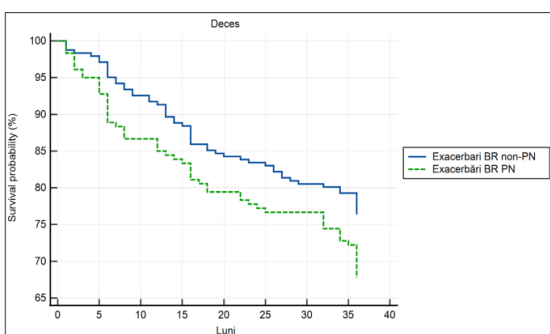
Logrank test; $p < 0,0001$



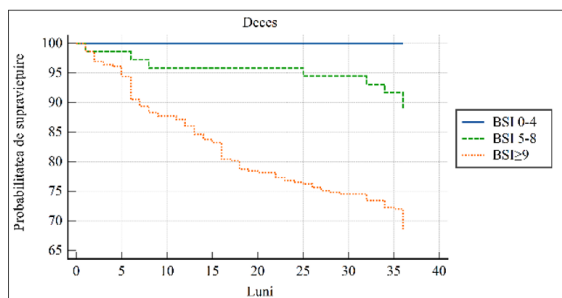
Logrank test; $p < 0,0001$



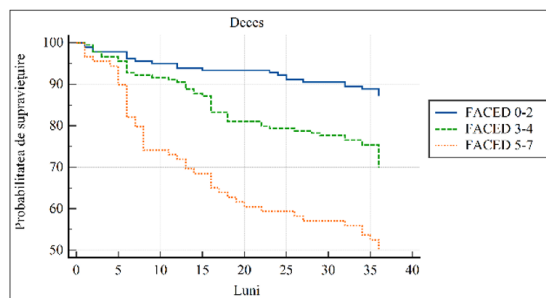
Logrank test; $p = 0,02$;



Logrank test; $p = 0,04$



Logrank test; $p < 0,0001$



Logrank test; $p < 0,0001$

Figura 5 Curbele Kaplan-Meier cu ilustrarea supraviețuirii pacienților cu BNFC

Tabelul 12 Analiza multivariată Cox a hazardului proporțional pentru caracteristici clinice, funcționale, bacteriologice și imagistice

Variabile	β - coeficient	SE	HR	95%CI	p
Gen feminin	-0,95	0,3	0,38	0,21-0,7	0,001
Vârsta	0,02	0,01	1,02	1,01-1,04	0,002
mMRC	0,48	0,17	1,62	1,16-2,28	0,005
IMC	-0,04	0,01	0,95	0,92-0,99	0,03
Exacerbări pneumonice	0,44	0,22	1,56	1,01-2,42	0,04
Bronșiectazii chistice	-0,21	0,29	0,8	0,44-1,44	0,47
Cirotizare lob/segment	0,06	0,3	0,8	0,58-1,94	0,84
Scorul mReiff	0,01	0,04	1,01	0,92-1,09	0,84
Scorul Bhalla	0,005	0,04	1,01	0,92-1,09	0,89
Scorul Goddard	-0,03	0,02	0,96	0,92-1,01	0,1
VEMS	0,01	0,01	1,01	0,99-1,03	0,17
CVF	-0,01	0,01	0,98	0,96-1	0,12
DLCO	-0,02	0,01	0,97	0,96-0,99	0,004
SaO ₂	-0,04	0,01	0,95	0,92-0,99	0,01
<i>P.aeruginosa</i>	0,53	0,26	1,7	1,01-2,87	0,04

Model: $\chi^2=113$; DF=16; p<0,0001

AUC: 0,82 (95%CI: 0,78-0,86)

5.4 Fenotipuri în bronșiectazii

Pentru clusterizarea ierarhică am utilizat metoda analizei componentelor principale, în analiză fiind incluse componentele cu valori Eigen >1. Astfel au fost identificate 3 componente principale (tabelul 13).

Tabelul 13 Corelația variabilelor cu cele trei componente selectate prin metoda analizei componentelor principale

	Componente		
	1	2	3
Numărul de lobi afectați	0,229	-0,563	-0,051
<i>P.aeruginosa</i>	0,254	-0,759	-0,359
Genul masculin	-0,819	-0,105	-0,003
Fumători	-0,858	-0,156	0,013
BSI	-0,058	-0,710	-0,130
BPOC	-0,762	-0,120	-0,114
Aspergiloză pulmonară cronică	-0,024	-0,261	0,710
Istoric de tratament pentru TB	-0,034	0,190	-0,681

NB: sunt marcate valorile statistic semnificative.

Conform dendrogramelor obținute s-a ales numărul optim de cluster, care în lotul nostru de pacienți a identificat 3 cluster (figura 6).

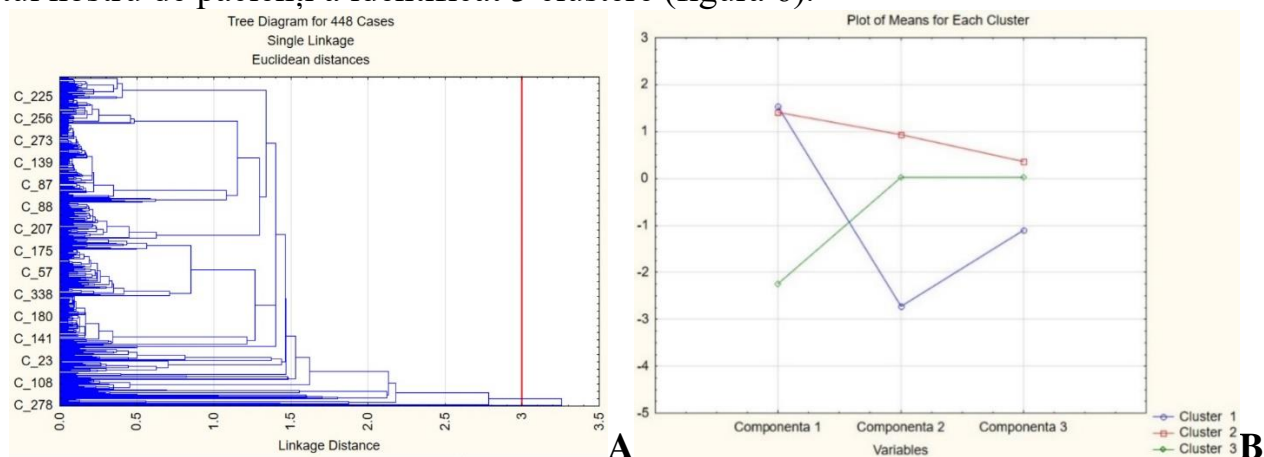


Figura 6

A - Dendrograma care ilustrează rezultatele obținute la analiza ierarhică cluster
B - Diferențierea clusterelor după mediile componentelor

Caracteristicile celor 3 fenotipuri identificate sunt prezentate în tabelul 14.

Tabelul 14 Caracteristici ale celor trei fenotipuri obținute în lotul de BNFC

	Fenotipul 1 Vârstnici, BR difuze, colonizate cu <i>P.aeruginosa</i> , formă severă de boală, etiologie idiopatică	Fenotipul 2 Tineri, femei, formă moderată de severitate, etiologie postinfecțioasă	Fenotipul 3 Vârstnici, bărbați, etiologie asociate cu BPOC, număr mare de comorbidități
Vârsta, ani	Vârstnici	Tineri	Vârstnici
Sex	Femei	Femei	Bărbați
Obstrucție	Severă	Moderată	Severă
Exacerbatori frecvenți	Da	Nu	Da
Emfizem sever	Nu	Nu	Da
Bronșiectazii extinse	Da	Nu	Nu
Hemoptizie frecventă	Da	Nu	Nu
Fumător	Nefumători	Nefumători	Fumători
Bronșiectazii predominant chistice	Da	Nu	Nu
Cirotizare lob	Da	Nu	Nu
Etiologie	Idiopatică	Postinfecțioase	Asociate BPOC
<i>P.aeruginosa</i>	Da	Nu	Nu
Indice de comorbidități mare	Nu	Nu	Da
Risc de deces mai mare	Da	Nu	Da

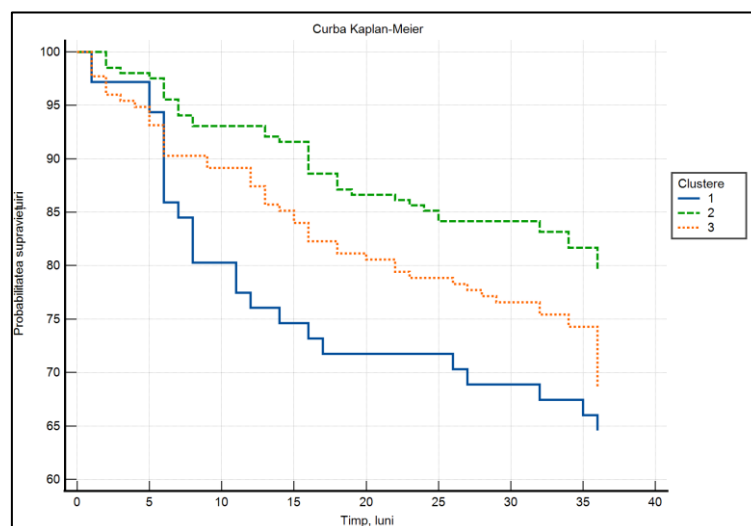
A fost determinată și o apartenență etiologică pentru fiecare fenotip. Astfel, **fenotipul 1** este caracterizat de etiologia idiopatică, predominant femei, vârstnici, exacerbatori frecvenți, nefumători, cu bronșiectazii extinse, pattern chistic, sindrom obstructiv sever, asociază frecvent cirotizare de lobi/segmente, hemoptizie și colonizare cu *P.aeruginosa*, au risc sporit de deces.

Fenotipul 2 este caracterizat de etiologia postinfecțioasă, predominant femei, vârstă tânără, nefumători, obstrucție severitate moderată, risc mic de deces.

Fenotipul 3 este caracterizat de etiologia BR asociate BPOC, predominant bărbați, vârstnici, fumători, exacerbatori frecvenți cu emfizem sever, indice de comorbiditate mare și risc sporit de deces.

Pentru analiza supraviețuirii în diverse clusteruri am utilizat metoda Kaplan-Meier și metoda regresiei logistice pentru comparații multiple. S-au observat diferențe statistice semnificative în rata mortalității între fenotipuri (figura 7).

Fenotipul 1 prezintă cea mai mare rată de deces comparată cu celelalte 2 fenotipuri, cea mai mare diferență fiind cu fenotipul 2 cu un HR de 2,0 (95%IC 1,17-3,4). Față de fenotipul 3 HR era 1,21 (95%IC 0,7-2,11). Fenotipul 3 prezintă un risc mai mare de deces comparat cu fenotipul 2 - HR 1,64 (95%IC 1,11-2,42).



Logrank 9,64; p=0,008

Figura 7 Curbele Kaplan-Meier pentru cele trei fenotipuri identificate la pacienții cu BNFC

În conformitate cu fenotipurile identificate în lotul studiat a fost elaborat un algoritm de conduită pentru pacienții cu bronșiectazii (figura 8).

6. SINTEZA REZULTATELOR PROPRII

Acest capitol de sinteză a rezultatelor proprii include interpretările teoretice ale rezultatele altor cercetători cu rezultatele obținute în actualul studiu, reprezentând cea

mai mare serie de pacienți adulți cu BNFC publicată până în prezent în Republica Moldova.

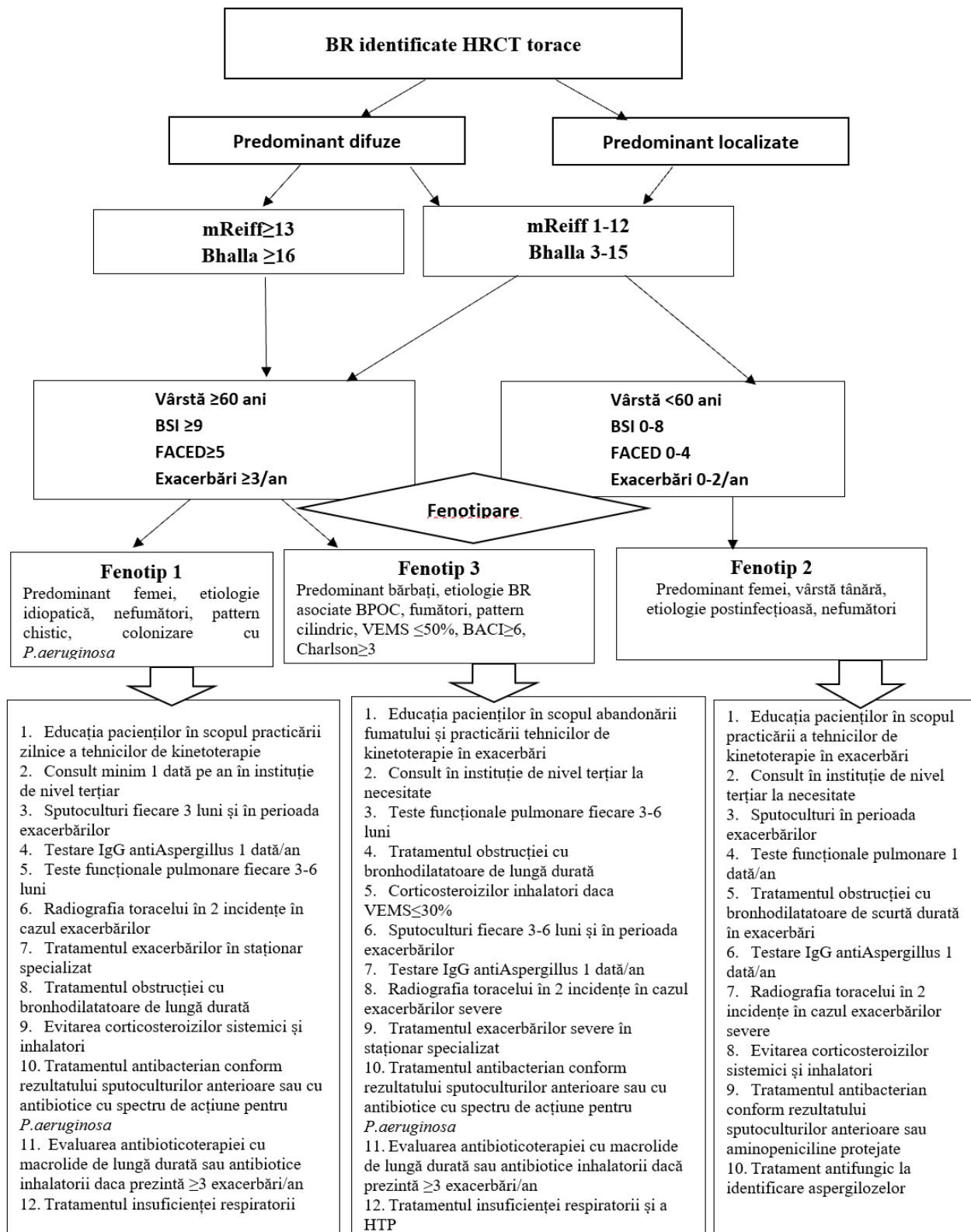


Figura 8 Algoritm de conduită al pacientului adult cu bronșiectazii funcție de fenotipul identificat

CONCLUZII GENERALE

1. La adult bronșiectaziile sunt de cauză variată, cele mai frecvente fiind formele postinfecțioase (35%), urmate de bronșiectaziile idiopatice (30%) și de cele asociate BPOC (18%). Formele etiologice rare (9%) întrunesc malformații congenitale, boli genetice rare, afecțiuni inflamatorii sistemice, refluxul gastro-esofagian, aspirația de corp străin și infecții oportuniste (micoze, micobacterioze). Un număr important de pacienți au fost tardiv depistați, cu ocazia acestui studiu, deja într-o formă avansată a bolii, cu colonizare prin germeni potențial patogeni, cel mai frecvent fiind izolat *P.aeruginosa*.
2. Examenul bacteriologic al sputei în exacerbări s-a arătat a fi pozitiv în 65% cazuri (292/448), în majoritatea dintre care (62%, 182/292) fiind identificate bacterii patogene, iar în 7,5% (22/292) detectată micobacteria tuberculozei (inclusiv prin tehnici de biologie moleculară) și în 2% (7/292) funghi din genul *Aspergillus*. Prelevatele de la fibrobronhoscopie au sporit rata pozitivității pentru MBT (2 cazuri) și NTM (1 caz); dar s-a redus rata evidențierii bacteriilor, probabil legat de efectuarea fibrobronhoscopiei, de regulă, după câteva zile de antibioticoterapie. La toți pacienții cu bronșiectazii a fost constatată disfuncția ventilatorie obstructivă importantă (semnificativ mai pronunțată la pacienții cu *P.aeruginosa* și *Aspergillus*, la care s-au remarcat și cele mai severe manifestări imagistice).
3. Tomografia computerizată a toracelui cu rezoluție înaltă (HRCT) este mult superioară radiografiei în detectarea bronșiectaziilor, permite evaluarea morfologiei, distribuției și extinderii acestora, uneori identifică semne sugestive pentru etiologia bronșiectaziilor și semne de activitate a bolii (nivele hidro-aerice, bronșiolită, impactare cu conținut). *Pattern*-urile imagistice au corelat cu severitatea bolii, fiind evidențiată o pondere mai mare a *pattern*-ului chistic în grupul bronșiectaziilor idiopatice și a celor posttuberculoase, iar a *pattern*-ului cilindric în grupul BR asociate BPOC și BR asociate astmului. "Severitatea imagistică" în bronșiectazii, în special la aplicarea unor scoruri imagistice specializate, corelează cu funcție pulmonară deteriorată, izolarea *P.aeruginosa*, asocierea infecției fungice, un număr mai mare de exacerbări și internări în staționar.
4. Catalogarea severității bronșiectaziilor conform indicilor multidimensionali este diferită față de severitatea evaluată conform *pattern*-ului imagistic. Indicii multidimensionali de severitate a bronșiectaziilor (BSI, FACED, E-FACED) permit identificarea formelor severe de boală cu risc sporit de deces (evidențiate diferențe statistic semnificative între curbele de supraviețuire Kaplan-Meier funcție de severitatea indicilor). Indicii multidimensionali de severitate corelează cu calitatea vieții pacienților (pe toate domeniile chestionarului de calitate a vieții cu excepția celui pe "impact al tratamentului") și prezintă o corelație slabă cu indicii de comorbiditate BACI și Charlson.
5. Dintre cele 30 de comorbidități identificate la pacienții cu BNFC 18 au fost asociate cu o mortalitate crescută în analiza univariată Cox a hazardului proporțional și doar 3 comorbidități au fost identificate în analiza multivariată Cox ca și predictorii independenți pentru deces: HTP (HR 1,7; 95%CI: 1,17-2,7; p=0,006); BPOC (HR

- 1,66; 95%CI: 1,08-2,6; p=0,01) și infecția HIV (HR 4,9; 95%CI: 2,37-10,1; p<0,0001).
6. Diametrul trunchiului arterei pulmonare (prag >29,8 mm) măsurat prin HRCT torace s-a dovedit a fi cel mai bun indice imagistic, cu potențial de evidențiere a pacienților necesitând evaluare ulterioară pentru hipertensiunea pulmonară. La pacienții cu BNFC hipertensiunea pulmonară a fost constatată la un număr semnificativ de cazuri (30,6%), în special BR asociate BPOC (49%), ca și factori predictivi fiind SaO₂<90%, BPOC, indice BSI, scor Bhalla, exacerbări ≥3/an. Prezența HTP la pacienții cu BNFC asociază un risc sporit pentru deces (RR 1,77; p=0,006).
 7. Markerii inflamatori (proteina C reactivă și numărul de leucocite) au prezentat diferențe statistic semnificative cu valori mai mari pentru grupul exacerbărilor pneumonice de bronșiectazii *versus* grupul exacerbărilor non-pneumonice (p=0,000001) și lipsa diferențelor conform numărului de trombocite și vitezei de sedimentare a hematiilor. Totuși, prin analiza ROC puterea discriminativă în diferențierea dintre exacerbările pneumonice și non-pneumonice s-a dovedit a fi slabă, atât pentru proteina C reactivă (AUC 0,63), cât și pentru numărul de leucocite (AUC 0,57). Astfel, rămâne imperativă efectuarea radiografiei toracelui pentru identificarea cazurilor complicate prin pneumonii în perioada exacerbărilor.
 8. Analiza cluster a identificat 3 grupuri de pacienți cu trăsături clinice și paraclinice diferite (gen, vârstă, severitate imagistică, colonizare bacteriană, etiologie), care se conturează în 3 fenotipuri cu un prognostic diferit la observarea de durată (defect ventilator, frecvența exacerbărilor, mortalitate) cu potențial de aplicare în managementul individualizat al pacienților cu BNFC.
 9. Hemoptizia, bronșiectaziile chistice, cirotizarea segmentelor sau lobilor pulmonari au fost identificați ca și factori de risc pentru colonizarea cronică cu *P.aeruginosa*, care reprezintă un factor de risc pentru forme severe de boală și o deteriorare mai importantă a funcției pulmonare. Etiologia posttuberculoasă, prezența bronșiectaziilor chistice sau a cavităților restante au fost identificați ca și factori de risc pentru dezvoltarea aspergilozei pulmonare cronice. Dintre caracteristicile clinice și paraclinice, vârsta înaintată, dispneea severă (mMRC), colonizarea cu *P.aeruginosa*, istoricul de exacerbări pneumonice, micșorarea DLCO și SaO₂ redusă s-au dovedit a fi predictorii independenți pentru deces. Indicii multidimensionali de severitate [BSI (HR 1,08; 95%CI: 1,01-1,17; p=0,03), FACED (HR 1,18; 95%CI: 1,01-1,39; p=0,04)] și indicele de comorbiditate BACI (HR 1,11; 95%CI: 1,07-1,15; p<0,0001) au fost demonstrați ca și factori predictivi independenți pentru deces în analiza multivariată Cox.
 10. Evaluarea complexă a datelor clinice, a caracteristicilor funcționale, imagistice și bacteriologice și utilizarea indicilor multidimensionali a permis elaborarea unui algoritm de diagnostic și de conduită a pacientului adult cu bronșiectazii în vederea unei abordări personalizate în funcție de fenotipurile identificate.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Rezultatele studiului au arătat o prevalență neașteptat de mare a formelor severe de bronșiectazii, în special tardiv diagnosticate, astfel că bronșiectaziile trebuie suspectate la pacienții cu boli respiratorii cronice de lungă durată, fiind modulate de tabloul clinic și de necesitatea HRCT torace pentru confirmarea bronșiectaziilor, radiografia fiind o metodă mai puțin sensibilă, în special pentru formele ușoare de bronșiectazii și la pacienții cu emfizem sever.
2. Se recomandă utilizarea „Algoritmului de diagnostic în bronșiectazii” și „Algoritmului de management în bronșiectazii” în scopul optimizării conduitei pacienților cu bronșiectazii non-fibroză chistică.
3. Pacienții primar diagnosticați cu bronșiectazii la HRCT torace vor fi evaluați în instituție de nivel terțiar pentru identificarea etiologiei bronșiectaziilor și a cauzelor potențial tratabile.
4. Utilizarea indicilor multidimensionali de severitate BSI și FACED în trierea pacienților pentru identificarea formelor severe de boală, care vor necesita evaluare anuală la nivel terțiar.
5. Utilizarea testului rapid *Aspergillus* ICT IgG-IgM (bazat pe tehnologia cromatografiei imune flux lateral) pentru identificarea cazurilor de aspergiloză printre pacienții cu bronșiectazii.
6. Cu ocazia efectuării HRCT torace pentru diagnosticul bronșiectaziilor se recomandă măsurarea diametrului trunchiului arterei pulmonare, iar la cei cu diametrul peste 29 mm - evaluarea pentru HTP prin metode suplimentare pentru confirmare și inițierea tratamentului.
7. Inițierea antibioticoterapiei va fi precedată de prelevarea specimenelor, pentru identificarea tipului de germene și a rezistențelor bacteriene în vederea unei conduite corecte pentru actuala și viitoarele exacerbări.
8. Obligativu monitorizare bacteriologică la fiecare 3 luni (sputoculturi) pentru pacienții cu cel puțin o sputocultură pozitivă pentru *P.aeruginosa*, în scopul identificării pacienților care necesită tratament de eradicare a infecției sau tratament antibacterian de lungă durată.
9. Utilizarea nebulizării cu soluție hipertona pentru bronhoreea cronică.
10. Utilizarea tehnicilor de kinetoterapie la pacienții cu semne imagistice de impactare mucoidă.
11. Utilizarea bronhodilatatoarelor de lungă durată la pacienții cu sindrom obstructiv confirmat prin teste funcționale pulmonare și evitarea utilizării CSI, cu excepția pacienților cu astm și BPOC GOLD III-IV.
12. Obligatorietatea radiografiei toracice în două incidente la pacienții cu exacerbări cu proteina C reactivă peste 24 mg/dl pentru identificarea cazurilor complicate prin pneumonii.

BIBLIOGRAFIA SELECTIVĂ

1. CHALMERS, J.D., et al. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(5), p. 576-585.
2. ALIBERTI, S., et al. Criteria and definitions for the radiological and clinical diagnosis of bronchiectasis in adults for use in clinical trials: international consensus recommendations. *Lancet Respir Med*, 2022, 10(3), p. 298-306.
3. MUNTEANU, O. Bronșiectaziile la adult. 2021, Chisinau: Print Caro. 222 p.
4. GOEMINNE, P.C., DE SOYZA, A. Bronchiectasis: how to be an orphan with many parents? *Eur Respir J*, 2016, 47(1), p. 10-13.
5. ALIBERTI, S., et al. Comparison of different sets of immunological tests to identify treatable immunodeficiencies in adult bronchiectasis patients. *ERJ Open Res*, 2022, 8(1).
6. MARTINEZ-GARCIA, M.A., POLVERINO, E., AKSAMIT, T. Bronchiectasis and Chronic Airway Disease: It Is Not Just About Asthma and COPD. *Chest*, 2018, 154(4), p. 737-739.
7. HURST, J.R., et al. COPD-bronchiectasis overlap syndrome. *Eur Respir J*, 2015, 45(2), p. 310-313.
8. LONNI, S., et al. Etiology of Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis in Adults and Its Correlation to Disease Severity. *Ann Am Thorac Soc*, 2015, 12(12), p. 1764-1770.
9. MARTINEZ-GARCIA, M.A., et al. The Multiple Faces of Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. A Cluster Analysis Approach. *Ann Am Thorac Soc*, 2016, 13(9), p. 1468-1475.
10. ALIBERTI, S., et al. Clinical phenotypes in adult patients with bronchiectasis. *Eur Respir J*, 2016, 47(4), p. 1113-1122.
11. DENNING, D.W., et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J*, 2016, 47(1), p. 45-68.
12. POLVERINO, E., CACHERIS W, SPENCER C, OPERSCHALL E, DONNELL AE. Global burden of non-cystic fibrosis bronchiectasis: A simple epidemiological analysis. *ERJ* 2014, 40(56), p. P3983.
13. MUNTEANU, O., et al. Chronic pulmonary aspergillosis in patients with post-tuberculosis bronchiectasis. *European Respiratory Journal*, 2018, 52(suppl 62), p. PA2743.
14. DEVARAJ, A., et al. Pulmonary hypertension in patients with bronchiectasis: prognostic significance of CT signs. *AJR Am J Roentgenol*, 2011, 196(6), p. 1300-1304.
15. BOTNARU, V., MUNTEANU O., CALARAȘ D. Bronșiectaziile la adult. *Protocol Clinic Național* 275, 2017, p. 49.
16. POLVERINO, E., et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J*, 2017, 50(3).

17. REIFF, D.B., et al. CT findings in bronchiectasis: limited value in distinguishing between idiopathic and specific types. *AJR Am J Roentgenol*, 1995, 165(2), p. 261-267.
18. BHALLA, M., et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology*, 1991, 179(3), p. 783-788.
19. BEDI, P., et al. The BRICS (Bronchiectasis Radiologically Indexed CT Score): A Multicenter Study Score for Use in Idiopathic and Postinfective Bronchiectasis. *Chest*, 2017.
20. GODDARD, P.R., et al. Computed tomography in pulmonary emphysema. *Clin Radiol*, 1982, 33(4), p. 379-387.
21. MCDONNELL, M.J., et al. Multidimensional severity assessment in bronchiectasis: an analysis of seven European cohorts. *Thorax*, 2016, 71(12), p. 1110-1118.
22. MARTINEZ-GARCIA, M.A., et al. Predicting high risk of exacerbations in bronchiectasis: the E-FACED score. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12, p. 275-284.
23. CHARLSON, M., et al. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*, 1994, 47(11), p. 1245-1251.
24. MCDONNELL, M.J., et al. Comorbidities and the risk of mortality in patients with bronchiectasis: an international multicentre cohort study. *Lancet Respir Med*, 2016, 4(12), p. 969-979.
25. REID, L.M. Reduction in bronchial subdivision in bronchiectasis. *Thorax*, 1950, 5(3), p. 233-247.

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

1. Monografii

- 1.1. MUNTEANU, Oxana. Bronșiectaziile la adult. Chișinău: Tipografia *Balacron*, 2021, 222 p. ISBN 978-9975-56-913-2.

2. Articole în reviste

2.1. în reviste științifice internaționale cotate ISI-Thomson și SCOPUS

- 2.1.1 MUNTEANU, Oxana, SALZER, Helmut. Non-cystic fibrosis bronchiectasis: from programmatic management to personalized medicine. In: *Respiration*. 2017, 93: pp. 404-405. DOI10.1159/000473885. ISSN 0025-7931.
- 2.1.2 MUNTEANU, Oxana. Granulomatous nodules: know the ropes. In: *Respiration*. 2017, 93: pp. 396-397. DOI 10.1159/000471926. ISSN 0025-7931.
- 2.1.3 BOTNARU, Victor, et al. A rare genetic cause of bronchiectasis. In: *Pneumologia*. 2016, vol. 65, nr. 4, pp. 216-221. ISSN 2067-2993.
- 2.1.4 GODET, Cendrine et al. A CPAnet consensus statement on research priorities for chronic pulmonary aspergillosis: a neglected fungal infection that requires attention. In: *J Antimicrob Chemother*. 2017, EISSN 1460-209, DOI10.1093/jac/dkx390, p. 1-7. ISSN 0305-7453.
- 2.1.5 ALASTRUEY-IZQUIERDO, Ana et al. Treatment of chronic pulmonary aspergillosis: current standards and future perspectives. In: *Respiration*. 2018; 6:1-12. ISSN 0025-7931.
- 2.1.6 MUNTEANU, Oxana et al. Pictorial essay in bronchiectasis: diagnosis and

beyond. In: *Pneumologia*. 2018, vol. 67, nr. 3, pp. 108-118. ISSN 2067–2993.

- 2.1.7 MUNTEANU, Oxana et al. Long-term follow-up: tuberculosis, bronchiectasis and chronic pulmonary aspergillosis. In: *Pneumologia*. 2019, vol. 68, nr. 3, pp. 138-143. ISSN 2067–2993.
- 2.1.8 MUNTEANU, Oxana et al. Cystic echinococcosis: an attraction for fungal and bacterial pulmonary infections. In: *Pneumologia*. 2019, vol. 68, nr. 4, pp. 57-63. ISSN 2067–2993.
- 2.1.9 LAURSEN, Christian et al. CPAnet Registry - An International Chronic Pulmonary Aspergillosis Registry. In: *J. Fungi*. 2020, 6(3), 96. DOI 10.3390/jof6030096. ISSN: 2309-608X.
- 2.1.10 VAN BRAECKELM Eva et al. Treatment outcome definitions in chronic pulmonary aspergillosis: a CPAnet consensus statement. In: *European Respiratory Journal*, 2022, DOI: 10.1183/13993003.02950-2021. ISSN: 0903-1936.

2.2. în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei

- categoria B+

- 2.2.1 MUNTEANU, Oxana et al. Assessment of bronchiectasis in adult HIV/AIDS patients. In: *The Moldovan Journal*. 2020, nr. 5 (63), pp. 19-25. DOI: 10.5281/zenodo.4018906.

- categoria B

- 2.2.2 MUNTEANU, Oxana, ONEA, Leonid, BOTNARU, Victor. Bronhia traheală – cauză rară de bronșiectazii. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2016, nr 1(50), pp. 366-368. ISSN 1857-0011.
- 2.2.3 CHESOV, Dumitru et al. Diagnosticul imagistic al tuberculozei în era multidrorezistenței. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2016, nr. 1(50), pp. 299-304. ISSN 1857-0011.
- 2.2.4 BOTNARU, Victor, MUNTEANU, Oxana, RUSU, Doina. Strategiile tratamentului antibacterian la pacienții adulți cu bronșiectazii non fibroză chistică. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2016, nr 1(50), pp. 309-314. ISSN 1857-0011.
- 2.2.5 MUNTEANU, Oxana et al. Bronșiectazii, tuberculoză și Aspergillus: dificultăți și perspective. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2017, nr 3(55), pp. 48-53. ISSN 1857-0011.
- 2.2.6 BOTNARU, Victor, et al. Aprecierea calității vieții la pacienții cu bronșiectazii non-fibroză chistică. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2017, nr 3 55), pp. 53-57. ISSN 1857-0011.
- 2.2.7 BOTNARU, Victor et al. Hemoptizie din două boli severe. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2017, nr 3(55), pp. 128-132. ISSN 1857-0011.

- 2.2.8 BOTNARU, Victor, MUNTEANU, Oxana, CONDRAȚCHI, Diana. Calcificări multiple – un martor taciturn al bolii de altă dată. In: *Moldovan Journal of Health Sciences/Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2017, nr. 4, pp.123-126. ISSN 2345-1467.
- 2.2.9 BOTNARU, Victor et al. Anomalii traheobronșice și infecții asociate. In: *Moldovan Journal of Health Sciences/Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2018, nr. 1, pp.102-109. ISSN 2345-1467.
- 2.2.10 BOTNARU, Victor et al. Amprente ale unei patologii pulmonare cronice. In: *Moldovan Journal of Health Sciences/Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2019, nr. 2, pp. 110-117. ISSN 2345-1467.
- 2.2.11 MUNTEANU, Oxana. Bronșiectaziile la pacienții adulți cu diskinezie ciliară primară. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2020, nr. 1(83), pp. 25-30. ISSN 1729-8687.
- 2.2.12 MUNTEANU, Oxana. Bronșiectaziile la pacientul vârstnic. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2020, nr. 4(86), pp. 52-58. ISSN 1729-8687.
- 2.2.13 MUNTEANU, Oxana. Fibroza chistică la adult: realizări și perspective în Republica Moldova. In: *Buletin de Perinatologie*. 2020; 4(89), pp. 33-38. ISSN 1810-5289.
- 2.2.14 BOTNARU, Victor, CHESOV, Dumitru, MUNTEANU, Oxana. Verum aut Falsum Cavitas. In: *Moldovan Journal of Health Sciences/Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2016, nr.1, pp. 113-115. ISSN 2345-1467.
- 2.2.15 BOTNARU, Victor, MUNTEANU, Oxana, ONEA, Leonid. Cauză rară de infecții respiratorii recurente. In: *Moldovan Journal of Health Sciences/Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2015, nr. 4, pp.100-103. ISSN 2345-1467.
- 2.2.16 MUNTEANU, Oxana. Terapii antibiotice actualizate și riscul dezvoltării rezistenței la antibiotice la pacienții adulți cu bronșiectazii non-fibrochistice. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2019, nr. 2(62), pp.141-146. ISSN 1857-0011.
- 2.2.17 MUNTEANU, Oxana. Bronșiectaziile punct de plecare în diagnosticul aspergilozei bronhopulmonare alergice. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2019, nr. 3(63), pp.156-161. ISSN 1857-0011.
- 2.2.18 MUNTEANU, Oxana, BOTNARU, Victor. Micobacterii netuberculoase și bronșiectazii. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2021, nr. 1(69), pp. 202-208. ISSN 1857-0011.
- 2.2.19 CEBOTARU, Aurelia, et al. Aspergiloza pulmonară asociată infecției prin COVID-19. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2021, nr. 1(69), pp. 170-174. ISSN 1857-0011.

3. Teze în culegeri științifice

3.1 în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

- 3.1.1 BOTNARU, Victor, MUNTEANU, Oxana, RUSU, Doina. Combination of non CF-bronchiectasis and calcifications: a hallmark of high burden TB country. In: *1st World Bronchiectasis Conference. Abstract Book*. Hanover, Germania, 2016, p. 4.
- 3.1.2 MUNTEANU, Oxana et al. Detection of tuberculous etiology of bronchiectasis in a high burden TB country. In: *European Respiratory Journal*. 2015, 46(suppl59), PA2731. DOI: 10.1183/13993003.congress-2015.PA2731. ISSN: 0903-1936.
- 3.1.3 MUNTEANU, Oxana et al. *Non-CF bronchiectasis in a Moldovan population: etiologic, radiological, microbiological and functional profile*. In: *ERJ*. 2016, 48 (suppl 60), PA2557. DOI: 10.1183/13993003.congress-016.PA2557. ISSN: 0903-1936.
- 3.1.4 MUNTEANU, Oxana et al. Malformație chistică adenomatoidă congenitală la adult – prezentare de caz. In: *Program științific și rezumate. XXIV Congres al SRP*. Brașov, România, 2016, p. 59. ISSN 2285-1607.
- 3.1.5 MUNTEANU, Oxana et al. *Overlap BPOC și bronșiectazii – este oare important?* In: *Program științific și rezumate. XXIV Congres al SRP Brașov*, România, 2016, p. 38. ISSN 2285-1607.
- 3.1.6 MUNTEANU, Oxana et al. Late diagnosed unilateral pulmonary vascular abnormalities in advanced non-CF bronchiectasis. In: *2-nd World Bronchiectasis Conference. Abstract Book*. Milano, Italy, 2017, pp.113-114.
- 3.1.7 MUNTEANU, Oxana et al. Clinical, imaging and functional correlations in patients with non-CF bronchiectasis and *Pseudomonas aeruginosa*: the experience of a country center. In: *2-nd World Bronchiectasis Conference. Abstract Book*. Milano, Italy, 2017, p.115.
- 3.1.8 MUNTEANU, Oxana et al. What is the relevance of COPD–bronchiectasis overlap for patients who fulfil both diagnoses? In: *2-nd World Bronchiectasis Conference. Abstract Book*. Milano, Italy, 2017, p.112.
- 3.1.9 MUNTEANU, Oxana et al. Adult bronchiectasis patients: microbiological insight in the Moldovan Bronchiectasis Registry. In: *European Respiratory Journal*. 2017, 50 (61).PA4016; doi: 10.1183/1393003.congress-2017.PA4016. ISSN: 0903-1936.
- 3.1.10 MUNTEANU, Oxana et al. Chronic lobe collapse: another bronchiectasis phenotype or a marker of *Pseudomonas* colonisation? In: *European Respiratory Journal*. 2017, 50 (suppl 61). PA4065; doi: 10.1183/1393003.congress-2017.PA4065. ISSN: 0903-1936.
- 3.1.11 MUNTEANU, Oxana et al. *Chronic pulmonary aspergillosis in patients with bronchiectasis*. In: *Abstract book ISHAM 2018, Medical Mycology*. 2018, 56, S1–S159, 111s., doi: 10.1093/mmy/myy036, p. 222.
- 3.1.12 MUNTEANU, Oxana, et al. Paratracheal air cysts in patients with non-CF bronchiectasis. In: *European Respiratory Journal*. 2018, 52(62). PA2671; doi: 10.1183/1393003.congress-2018.PA2671. ISSN: 0903-1936.
- 3.1.13 MUNTEANU, Oxana et al. Chronic pulmonary aspergillosis in patients with post-tuberculosis bronchiectasis. In: *European Respiratory Journal*, Sep

2018, 52(62). PA2743; doi: 10.1183/1393003.congress-2018. PA2743. ISSN: 0903-1936.

- 3.1.14 BOTNARU, Victor, MUNTEANU, Oxana. Amprenta tuberculoasă și aspergiloza pulmonară cronică. In: *Al XXV –lea Congres al SRP*. 2018, Poiana Brașov, România. CD: ISBN:978-973-0-27977-1.
- 3.1.15 MUNTEANU, Oxana et al. Astm, bronșiectazii și *Aspergillus*: evidențe și întrebări. In: *Al XXV –lea Congres al Societății de Pneumologie*, 2018, Poiana Brașov, România. CD: ISBN:978-973-0-27977-1.
- 3.1.16 MUNTEANU, Oxana et al. Two cases of endobronchial aspergilloma in patients with non-CF bronchiectasis. In: *ERS Research Seminar: The interaction between airways disease and bronchiectasis - An initiative of the EMBARC and SHARP CRCs*. 2019, Barcelona, Spania, p. 42.
- 3.1.17 MUNTEANU, Oxana et al. Dueling diseases - seven cases of Swyer-James-MacLeod syndrome in non-CF bronchiectasis adult patients. In: *European Respiratory Journal*. 2019, 54(suppl 63). PA4579; doi: 10.1183/13993003.congress-2019. PA4579. ISSN: 0903-1936.
- 3.1.18 BRAECKEL, Eva et al. Late Breaking Abstract - CPAnet Registry – An International Chronic Pulmonary Aspergillosis Registry. In: *European Respiratory Journal*. 2020, 56(64) 4929; DOI: 10.1183/13993003.congress-2020. ISSN: 0903-1936.
- 3.1.19 CHESOV, Dumitru et al. Role of bronchial aspirate samples for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients with negative smear and negative Xpert MTB/Rif in sputum. In: *European Respiratory Journal*. 2020, 56(64) 530; DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.530. ISSN: 0903-1936.
- 3.1.20 MUNTEANU, Oxana et al. *Aspergillus*-related diseases: challenges in adults with cystic fibrosis. In: *Al XXVI –lea Congres al Societății de Pneumologie*. 2020, România. CD: ISBN:978-973-0-27977-1.
- 3.1.21 MUNTEANU, Oxana et al. Haemoptysis - a link symptom between chronic pulmonary aspergillosis and pulmonary embolism. In: *Al XXVI –lea Congres al SRP*. 2020, România. CD: ISBN:978-973-0-27977-1.

3.2 în lucrările conferințelor științifice naționale

- 3.2.1 VOLOȘCIUC, Irina, MUNTEANU, Oxana, RUSU, Doina. Characteristics of the frequent exacerbator with non-cystic fibrosis bronchiectasis. In: *Abstract book, Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 2020, p. 271.
- 3.2.2 BOTNARU, Victor, MUNTEANU, Oxana. Chronic pulmonary aspergillosis: diagnostic and treatment challenge. In: *Abstract book, Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 2020, p. 276.
- 3.2.3 CEBOTARU, Aurelia et al. Mutilating fungal infection - diagnostic surprise in a patient with post tuberculosis sequelae. In: *Abstract book, Congresul*

consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2020, p. 278.

- 3.2.4 MUNTEANU, Oxana et al. Assessment of bronchiectasis in adult HIV/AIDS patients: a case series. In: *Abstract book, Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 2020, p. 296.
- 3.2.5 MUNTEANU, O. et al. Non-cystic fibrosis bronchiectasis and calcifications: are IGRAs of any use? In: *Abstract book, Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 2020, p. 297.
- 3.2.6 TAMBALA, Diana, BOTNARU, Victor, MUNTEANU, Oxana. Parathymic syndromes in a young patient with thymoma: bronchiectasis, erythroblastopenia and ulcerative colitis. In: *Abstract book, Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 2020, p. 303.
- 3.2.7 CHESOV, Dumitru et al. Role of the bronchial aspirate samples for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. In: *Abstract book, Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 2020, p. 279.

4. Studii științifice, ediții documentare:

- 4.1 HORVATH, Ildiko et al. Summer schools of adult and pediatric respiratory medicine: course report. In: *Breathe*. 2016. 12(4): 305-308, DOI:10.1183/20734735.017016. ISSN 2073-4735.
- 4.2 CIOBANU, Laura, MUNTEANU, Oxana. Pulmonary rehabilitation. In: *Breathe*. Dec 2017, 13 (4) 275-277; ISSN 2073-4735

5. Manuale pentru învățământul universitar

- 5.1 BOTNARU, Victor et al. Tuberculoza în cazuri clinice comentate. Chișinău: Tipografia *Balacron*. 2018, 300 p. ISBN 978-9975-3255-4-7.
- 5.2 BOTNARU, Victor et al. Pneumologia în tabele și cazuri clinice. Chișinău: Tipografia *Balacron*. 2020, 346 p. ISBN 978-9975-66-701-2.

6. Indicații/îndrumări metodice

- 6.1 BOTNARU, Victor, MUNTEANU, Oxana. Imagistica toracică în cazuri clinice comentate. Chișinău: Tipografia *Balacron*, 2012, 385 p. ISBN 978-9975-100-75-5.

7. Protocoale clinice

- 7.1 BOTNARU, Victor et al. Bronșiectaziile la adult. Protocolul Clinic Național. Chișinău, 2017. 49 p. <https://msmps.gov.md/legislatie/ghiduri-protocoale-standarde/ftizopneumologie>.
- 7.2 BOTNARU, Victor et al. Aspergiloza bronhopulmonară alergică la adult. Protocolul Clinic Național. Chișinău, 2020. 47 p. <https://msmps.gov.md/legislatie/ghiduri-protocoale-standarde/ftizopneumologie>.

ADNOTARE
Munteanu Oxana

„Manifestările clinico-imagistice, funcționale și microbiologice în bronșiectazii la adult”
Teză de doctor habilitat în medicină, Chișinău, 2022

Structura tezei: introducere, șase capitole, concluzii, bibliografia din 401 surse, 86 de figuri, 92 de tabele, 1 anexă. Rezultatele studiului au fost publicate în 67 de lucrări științifice.

Cuvinte cheie: bronșiectazii, etiologie, imagistică, *Pseudomonas*, fenotip, aspergiloză.

Domeniul de studiu: medicina internă, pulmonologie.

Scopul cercetării: evidențierea particularităților etiologice și fenotipice, corelate cu aspectele clinico-imagistice, funcționale și microbiologice, pentru elaborarea strategiei de conduită în bronșiectazii la adulți.

Obiectivele cercetării: determinarea profilului etiologic al bronșiectaziilor la adult; evidențierea spectrului microbiologic în bronșiectazii corelat cu *pattern*-ul funcțional și imagistic; evaluarea semnificației diagnostice și prognostice a metodelor imagistice în bronșiectazii; relevarea rolului abordării multidimensionale în conduita pacienților cu bronșiectazii, inclusiv prin aplicarea unor instrumente de severitate (BSI, FACED, E-FACED) și de evaluare a comorbidităților (BACI, Charlson); evaluarea impactului hipertensiunii pulmonare la pacienții cu bronșiectazii; evaluarea rolului unor markeri inflamatori în estimarea severității exacerbărilor și în evoluția bronșiectaziilor; evidențierea unor fenotipuri de bronșiectazii cu potențial rol în abordarea personalizată a pacientului; evidențierea factorilor pentru o evoluție nefavorabilă a dilatărilor bronșice permanente de severitate diferită.

Noutatea și originalitatea științifică. În baza studiului a fost constatată și sistematizată diversitatea etiologică a bronșiectaziilor la adulți (inclusiv formele rare), cu prezentarea caracteristicilor imagistice și a testelor paraclinice necesare pentru confirmarea. Monitorizarea prin sputoculturi a scos în evidență tipurile și ponderea germenilor patogeni care colonizează căile aeriene, precum și spectrul rezistențelor bacteriene. În premieră a fost demonstrată semnificația testului rapid bazat pe imunocromatografie flux lateral în identificarea aspergilozelor pulmonare printre pacienții cu bronșiectazii. Prin analiza particularităților clinice, radiologice, microbiologice și funcționale au fost evidențiate fenotipuri de bronșiectazii, în vederea abordării personalizate a pacienților cu dilatări bronșice în Republica Moldova. A fost demonstrată valoarea aplicativă și prognostică a scorurilor imagistice și a indicilor multidimensionali în evaluarea severității bolii și impactul asupra calității vieții la pacienții cu bronșiectazii.

Rezultatele noi pentru știință și practică. În baza studiului a fost demonstrată valoarea științifică a diverselor instrumente clinice și paraclinice în evaluarea multidimensională a pacienților cu bronșiectazii, a fost consemnat rolul unor markeri inflamatori în evaluarea severității exacerbărilor și au fost stabiliți predictorii evoluției nefavorabile în bronșiectazii. A fost elucidat spectrul comorbidităților și rolul lor prognostic și a fost demonstrată utilitatea interpretării modificărilor imagistice relevante pentru diagnosticul HTP și pentru leziunile de vase coronariene prin examenul HRCT torace, care vin să completeze implementarea unor strategii moderne de diagnostic și tratament țintit pentru anumite sub-populații de pacienți.

Semnificația teoretică rezidă în elaborarea unui cadru conceptual și metodologic complex în plan analitic de explorare științifică și practică a problematicii heterogenității bronșiectaziilor. Conceptualizarea monitorizării pacientului cu bronșiectazii din perspectivă multidimensională a permis evidențierea unor corelații dintre etiologia bronșiectaziilor, manifestările imagistice, disfuncțiile ventilatorii și infecția cronică a căilor aeriene. Analiza determinantelor responsabile de severitatea bolii, cu identificarea predictorilor pentru evoluția nefavorabilă, a permis elaborarea unui algoritm de diagnostic și de conduită, oferind direcții noi în ameliorarea îngrijirii pacienților cu bronșiectazii.

Valoarea aplicativă. Rezultatele studiului au fost aplicate pentru elaborarea algoritmilor de conduită, de diagnostic diferențial și de tratament al bronșiectaziilor, cu includerea acestora în protocoalele clinice naționale.

Implementarea rezultatelor științifice. Recomandările studiului sunt utilizate în procesul didactic de pregătire a cadrelor medicale la Disciplina de Pneumologie și Alergologie, în secția de fiziopneumologie a IMSP IFP “Chiril Draganiuc” și secția de terapie generală cu alergologie a IMSP SCR “Timofei Moșneaga”. Au fost înregistrate 3 certificate de inovator și 3 acte de implementare a rezultatelor.

ANNOTATION

Clinical, imaging, functional and microbiological manifestations of bronchiectasis in adults

Munteanu Oxana

Thesis of doctor habilitatus in medical sciences, Chisinau, 2022

Thesis structure: introduction, six chapters, conclusions, 401 bibliographic references, 86 figures, 92 tables. The results were published in 67 scientific papers.

Keywords: bronchiectasis, etiology, imaging, Pseudomonas, phenotype, aspergillosis.

Studied area: internal medicine, pulmonology

Aim of the study: To determine the etiological and phenotypical peculiarities, correlated with the clinical, imaging, functional and microbiological patterns in bronchiectasis for the proposal of the management strategy in adult patients.

Objectives of research: revealing of the etiological profile of bronchiectasis in adults; highlighting the microbiological spectrum in bronchiectasis in correlation with the functional and imaging patterns; assessment of the imaging diagnostic and prognostic significance of bronchiectasis; defining the role of the multidimensional approach in the management of patients with bronchiectasis, including severity (BSI, FACED, E-FACED) and comorbidity assessment tools (BACI, Charlson); estimation of the impact of pulmonary hypertension in patients with bronchiectasis; evaluation of some inflammatory markers in the evolution of bronchiectasis and their role in estimating the severity of exacerbations; revealing phenotypes in bronchiectasis and their potential role in the personalized treatment; highlighting the factors for an unfavorable evolution in different degrees of severity bronchiectasis.

Novelty and originality of the research: Based on the study, the etiological diversity of bronchiectasis in adults was demonstrated, including the rare etiological forms, with the presentation of imaging features and the needed paraclinical tests for their confirmation.

Sputum cultures monitoring revealed the prevalence and the types of pathogenic germs in the airways, as well as the spectrum of bacterial resistances. For the first time, the utility of the immunochromatographic rapid test was demonstrated for the identification of cases of aspergillosis among bronchiectasis patients. Several bronchiectasis phenotypes were revealed based on the analysis of clinical, radiological, microbiological and ventilatory patterns and their role in the personalized approach for patients with bronchiectasis in the Republic of Moldova was shown. The study demonstrated the prognostic value of imaging scores and multidimensional indices in assessing the severity of the disease and the impact on the quality of life of patients with bronchiectasis.

Fundamentally new scientific and practical results. Based on the study, the role of several inflammatory markers in the evaluation of the exacerbation severity, as well as the value of various clinical and paraclinical tools in the multidimensional assessment of bronchiectasis patients was demonstrated, highlighting the predictors. The spectrum of comorbidities and their prognostic role were assessed. The usefulness of imaging signs for the diagnosis of PH and of coronary lesions by using chest HRCT examination was demonstrated, underlying the role of modern diagnostic and treatment strategies in certain bronchiectasis patient sub-populations.

The theoretical significance consists in the proposal of a new complex conceptual framework for scientific and practical evaluation of the bronchiectasis heterogeneity. The long-term monitoring of the bronchiectasis patients from a multidimensional perspective highlighted some correlations according to the etiological, imaging, ventilatory patterns and chronic airway infections in the bronchiectasis patients. The analysis of the determinants responsible for the disease severity and the identification of poor evolution predictors have led to the elaboration of a new diagnostic and treatment algorithm, contributed to improving the management of the disease and the quality of patients care.

The applicative value. The results of the study were applied for the development of diagnostic and treatment algorithms for bronchiectasis, included in national clinical protocols.

Implementation of scientific results. The results of the study are used in undergraduate and postgraduate education at the Division of Pneumology and Allergology, in the Phthisiopulmonology ward of the IFP "Chiril Draganiuc" and General Therapy and Allergology ward of the RCH "Timofei Moșneaga". There were registered 3 certificates of innovations and 3 acts of implementation of the results.

АННОТАЦИЯ

Мунтяну Оксана

Клинико-рентгенологические, функциональные и микробиологические проявления бронхоэктазов у взрослых

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук, Кишинев, 2022

Структура диссертации: введение, 6 глав, выводы, библиография из 401 источников, 86 рисунков, 92 таблиц и 1 приложение. Результаты исследования были опубликованы в 67 научных работах.

Ключевые слова: бронхоэктазы, этиология, рентгенология, *синегнойная палочка*, фенотип, аспергиллез.

Область исследования: внутренние болезни, пульмонология.

Цель исследования: выявление этиологических и фенотипических особенностей, коррелирующих с клинико-рентгенологическими, функциональными и микробиологическими проявлениями, для разработки оптимальной тактики ведения взрослых больных с бронхоэктазами.

Задачи исследования: определить этиологический профиль бронхоэктазов у взрослых; определить микробиологический спектр и возможные корреляции с функциональными и рентгенологическими проявлениями у больных с бронхоэктазами; оценить диагностическую и прогностическую значимость на основе использования современных лучевых методов исследования при бронхоэктазах; определить роль комплексного подхода в ведении пациентов с бронхоэктазами, включая применение инструментов оценки тяжести (BSI, FACED, E-FACED) и инструментов оценки сопутствующих заболеваний (BACI, Charlson); проанализировать прогностическую значимость легочной гипертензии у больных с бронхоэктазами; определить роль воспалительных маркеров в выявлении и в оценке тяжести обострений у больных с бронхоэктазами; выявить фенотипы бронхоэктазов и их роль в персонализированном лечении пациентов с бронхоэктазами; выделить факторы неблагоприятного течения бронхоэктазов различной степени тяжести.

Научная новизна и оригинальность. На основании проведенного исследования определена этиологическая структура бронхоэктазов (в том числе редкие заболевания) у взрослых, с выяснением роли лучевых и других инструментальных методов диагностики. Впервые доказано значимость иммунохроматографического экспресс-теста *Aspergillus* ICT IgG-IgM в выявлении случаев аспергиллеза среди больных с бронхоэктазами. Анализ клинических, рентгенологических, микробиологических и функциональных проявлений позволил выделить несколько фенотипов бронхоэктазов и определить их роль в персонализированном подходе к лечению пациентов с бронхоэктазами в условиях Республики Молдова. Было продемонстрировано прикладное значение рентгенологических шкал и многомерных индексов для определения тяжести заболевания и оценки влияния на качество жизни больных бронхоэктазами.

Новые научные и практические результаты. На основании проведенного исследования была показана научная ценность различных клинических и параклинических методов обследования в многомерной оценке состояния больных с бронхоэктазами, была определена роль некоторых воспалительных маркеров в оценке тяжести обострений, и были выявлены предикторы неблагоприятного течения болезни. Выявлен спектр сопутствующих заболеваний и их прогностическая роль, а также продемонстрирована значимость рентгенологических признаков для диагностики ЛГ и поражений коронарных сосудов с помощью КТВР грудной клетки, что дополняет внедрение современных диагностических стратегий и целевого лечения определенных подтипов популяции пациентов с бронхоэктазами.

Теоретическая значимость заключается в разработке комплексной концептуальной и методологической основы научно-практического изучения гетерогенной проблемы бронхоэктатической болезни. Анализ факторов, ответственных за тяжесть заболевания, выявил предикторы неблагоприятного течения и позволил предложить усовершенствованные методы ведения больных с бронхоэктазами.

Практическая значимость. Полученные результаты использованы для разработки алгоритмов ведения, дифференциальной диагностики и лечения больных с бронхоэктазами.

Практическое применение. Рекомендации исследования используются в процессе подготовки врачей и постдипломного обучения на кафедре Пневмологии и аллергологии, в отделении фтизиопульмонологии ИФП «Кирил Драганюк» и в отделении общей терапии и аллергологии РКБ «Тимофей Мошняга».

MUNTEANU OXANA

**MANIFESTĂRILE CLINICO-IMAGISTICE, FUNCȚIONALE ȘI
MICROBIOLOGICE ÎN BRONȘIECTAZII LA ADULT**

321.01 – BOLI INTERNE (PULMONOLOGIE)

Rezumatul tezei de doctor habilitat în științe medicale

Aprobat spre tipar:2022
Hârtie ofset. Tipar digital
Coli de tipar: 4,0

Formatul hârtiei 60x84 1/16
Tiraj 60 ex
Comanda nr.

Tipografia PRINT-CARO,
mun. Chișinău, str. Columna 170
tel.: 022-85-33-86